UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934 — N° 147

LES

TRAITEMENTS DES ACCIDENTS SÉRIQUES

Leur étude critique

L'emploi du conva-sérum de maladie sérique

Étude pathogénique, expérimentale et clinique

(Travail du laboratoire de M. le Professeur P. MAURIAC)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 25 Juillet 1934

PAR

Jacques-Sadia LÉVY

Interne des Hôpitaux de Bordeaux
Lauréat de la Faculté des Sciences
Lauréat de la Faculté de Médecine
Lauréat des Hôpitaux (1931-1933)
Prix de la Ville de Bordeaux (Médecine) (1931-1933)
Prix Coustau 1933

Né à ALGER (Algérie), le 22 janvier 1906.

Examinateurs de la Thèse :

MM. MAURIAC professeur..... *Président.*
PETGES, professeur .....
DELMAS-MARSALET, agrégé.... *Juges.*
DE GRAILLY, agrégé.....

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1934

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934 — N° 147

LES

TRAITEMENTS DES ACCIDENTS SÉRIQUES

Leur étude critique

L'emploi du conva-sérum de maladie sérique

Étude pathogénique, expérimentale et clinique

(Travail du laboratoire de M. le Professeur P. MAURIAC)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 25 Juillet 1934

PAR

Jacques-Sadia LÉVY

Interne des Hôpitaux de Bordeaux
Lauréat de la Faculté des Sciences
Lauréat de la Faculté de Médecine
Lauréat des Hôpitaux (1931-1933)
Prix de la Ville de Bordeaux (Médecine) (1931-1933)
Prix Coustau 1933

Né à ALGER (Algérie), le 22 janvier 1906.

Examinateurs de la Thèse

MM. MAURIAC professeur..... *Président.*
PETGES, professeur . .....
DELMAS-MARSALET, agrégé..... *Juges.*
DE GRAILLY, agrégé.....

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

DOYEN HONORAIRE : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, SELLIER, BEILLE, CASSAËT

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
id.	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales	CARLES.	Clinique gynécologique	GUYOT.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale	DELAUNAY.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Physiologie	PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	DUPOUY.	Clinique dentaire	CAVALIÉ.

MM. MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUBECQ.	Chirurgie générale	CHARRIER.
id.	DUFOUR.	id.	LOUBAT.
Physiologie	FABRE.	Obstétrique	RIVIÈRE.
Médecine générale	DAMADE.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	PIÉCHAUD.	Physique médicale	WANGERMEZ.
id.	DELMAS-MARSALET.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	DE GRAILLY.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	FONTAN.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Médecine opératoire	PAPIN.	Puériculture	FAUGÈRE.
Physiologie	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac.	M. VITTE.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Accouchements	RIVIÈRE.		

Ophtalmologie	MM. CABANNES (en congé).
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes	N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle	GOURDON.
id. Clinique dentaire	DELGUEL.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MA GRAND-MERE

A MA FEMME — A MON FILS

A MA MERE — A MON PERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MON FRERE

A MES BELLES-SŒURS ET BEAUX-FRERES

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT DES HOPITAUX
DE BORDEAUX

A MON ONCLE

MONSIEUR WILLIAM OUALID

Professeur d'économie politique à la Faculté de droit
de l'Université de Paris,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Pour l'affection si paternelle dont tu m'as toujours entouré.

A MES MAITRES DES FACULTES ET DES HOPITAUX D'ALGER ET DE BORDEAUX

STAGE :

Monsieur le Professeur GILLOT (1927)
Monsieur le Professeur ARDIN-DELTHEIL (*in memoriam*) (1927)
Monsieur le Professeur COSTANTINI (1927)
Monsieur le Docteur RABERE (1928)
Monsieur le Docteur ROCAZ (1928)

EXTERNAT :

Monsieur le Professeur BEGOUIN (1929)

INTERNAT :

Monsieur le Professeur MICHELEAU (1930)
Monsieur le Professeur CASSAET (1930)
Monsieur le Professeur SABRAZES (1931)
Monsieur le Docteur BOUSQUET (1931)
Monsieur le Docteur RABERE (1932)
Monsieur le Professeur PETGES (1933)
Monsieur le Professeur MAURIAC (1933)
Monsieur le Professeur MAURIAC (1934)
Monsieur le Professeur ABADIE (1934)

A MES AUTRES MAITRES DES HOPITAUX

Monsieur le Docteur LAFFARGUE
Monsieur le Professeur agrégé DAMADE
Monsieur le Docteur GRÉ
Monsieur le Professeur agrégé FONTAN
Monsieur le Professeur agrégé DELMAS-MARSALET
Monsieur le Professeur agrégé JOULIA
Monsieur le Docteur BROUSTET

A MES JUGES

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Docteur Pierre MAURIAC

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de l'Université de Bordeaux,
Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

D'aucuns s'adressant à vous, mon cher Maître, ont parlé du médecin et de l'humaniste. On ne peut que pleinement les suivre sur ce terrain. Mais sous le médecin et l'humaniste, il y a l'Homme, à la bonté infiniment délicate, au courage très affermi, à la liberté très entière. Il y a aussi le Maître, à la pensée riche et subtile, à la discipline droite et sévère, au scepticisme productif.

L'année d'internat passée à vos côtés compte au nombre de nos plus belles; son souvenir ne nous quittera jamais, car il est marqué au feu des sentiments que, très respectueusement et très profondément, nous nourrissons pour vous.

AVANT-PROPOS

En remerciant tous ceux qui ont contribué à notre formation médicale, nous obéissons plus à un sentiment qu'à une classique tradition.

Et ce sentiment, complexe dans ses éléments constitutifs, s'accorde assez mal avec une objectivation verbale qui paraît l'endiguer dans des limites précises, en réduisant nécessairement son actuelle intensité.

Une formation médicale est une véritable résultante, dont les effets se font sentir immédiatement, et plus encore à distance. Dans cette « somme » où les efforts de nos maîtres se trouvent intriqués en se pénétrant et en se complétant réciproquement, il est difficile, sinon impossible, de démêler la part exacte qui revient à chacun d'eux. L'introspection même la plus attentive demeure inhabile dans un tel travail, car l'unité est irréductible pendant qu'on la pense, et le nombre est discontinu pendant qu'on le construit.

Au-dessous de la multiplicité numérique des années accumulées, où se marqua l'empreinte de ceux qu'il nous fut donné d'approcher, et qui, pour quelques instants, nous associèrent à leur « penser », il se dégage une unité qualitative, aux contours imprécis, infiniment mobile et variée; c'est le sentiment de tout ce que nous leur devons.

Et ce sentiment, qui, très clairement, nous apparaît en faisant un retour sur nous-même, nous semble être plus une impulsion indivisible qu'une simple juxtaposition. Qu'on nous pardonne donc, si un à un nous ne remercions pas tous nos maîtres; en renonçant ainsi à l'analyse, nous touchons peut-être davantage à une réalité intérieure et vivante, dont l'unité nous fait mieux sentir et le poids et l'étendue.

Bordeaux, le 25 juillet 1934.

LES

TRAITEMENTS DES ACCIDENTS SÉRIQUES

Leur étude critique

L'emploi du conva-sérum de maladie sérique

Étude pathogénique, expérimentale et clinique

INTRODUCTION

La crainte d'accidents sériques possibles ne saurait inhiber une décision thérapeutique parfois urgente; tel est le fait que nul aujourd'hui n'osera contester.

L'observation d'accidents immédiatement mortels, de maladies sériques graves et prolongées, tel est le deuxième fait dont de trop nombreuses observations ont, hélas ! suffisamment fait la preuve.

La clinique a très minutieusement étudié toutes les modalités de la « maladie du sérum ». Sur ce chapitre, l'accord est réalisé.

Il ne l'est pas autant quand il s'agit d'établir une classification rationnelle des accidents postsérothérapiques, et bien plus encore quand on essaye d'en numérer la fréquence.

Non seulement alors les statistiques s'affrontent d'une époque à l'autre, ce qui se conçoit, mais encore, d'une façon paradoxale, dans une même époque, pour un sérum donné. C'est ainsi qu'en 1931, suivant les auteurs, on passe de

9 p. 100, chiffre minimum, à 96 p. 100, chiffre le plus élevé.

De parti pris, nous laisserons de côté et le point de vue clinique et le point de vue statistique.

La confusion devient complète quand on aborde le problème pathogénique. Or, de celui-ci découlent des sanctions thérapeutiques.

Nous tenterons précisément une étude critique des différentes thérapeutiques qui ont été proposées, en les étudiant à la lumière des pathogénies qui les ont engendrées.

De ces notions pathogéniques, certaines sont vues par le détail.

Ce sont celles qui nous ont conduit à utiliser dans la prévention de la « maladie sérique » le sérum de convalescent de maladie sérique.

Après en avoir, en quelque sorte, légitimé l'usage, nous exposerons les résultats expérimentaux et cliniques que nous avons observés. Ces derniers porteront sur un ensemble de 82 cas.

Sans doute, eussions-nous préféré énoncer des idées claires, quasi schématiques, des conclusions définitives.

Pareil but est souvent difficile à réaliser, et nous prendrons pour excuse que toute manifestation phénoménale, c'est-à-dire toute réaction organique ou fonctionnelle, représente un fait extrêmement complexe et que cette complexité même doit demeurer une des idées les plus fécondes de toute directive médicale.

PLAN GENERAL [1]

Dans notre travail, nous envisagerons les points suivants :

I. — Le chlorure de calcium. Ses résultats thérapeutiques. Son étude critique.

II. — Les agents physiques et chimiques qui agissent directement sur le sérums dans le but de modifier, d'atténuer ou de supprimer le choc et la réaction sérique.

III. — Effets des produits de sécrétion du pancréas : exocrine (pancréatine) et endocrine (insuline), dans le traitement de la maladie sérique.

IV. — Les sérums thérapeutiques purifiés et les chocs sériques.

V. — Les méthodes biologiques dites « de désensibilisation sérique. »

VI. — Les méthodes qui empêchent la floculation. Théorie de A. Lumière. Rôle de l'hyposulfite de magnésium.

VII. — Le traitement de la maladie sérique par le sérum de convalescent.

Bases pathogéniques.
Résultats cliniques dans les cas de primo injection;
Résultats cliniques dans les cas de secundo injection;
Résultats cliniques dans les cas de tertio injection;
Résultats expérimentaux.

VIII. — Conclusions.

---

(1) Nous ne pouvons adopter un plan systématiquement chronologique en raison de la parution simultanée de techniques différentes visant à un même but.

D'autre part, la méthode utilisée à un moment donné a été délaissée, puis ultérieurement reprise.

I

LE CHLORURE DE CALCIUM DANS LE TRAITEMENT DES ACCIDENTS SÉRIQUES SON ÉTUDE CRITIQUE

LE CHLORURE DE CALCIUM
DANS LE TRAITEMENT DES ACCIDENTS SERIQUES
SON ETUDE CRITIQUE

Le premier qui semble avoir introduit et réglé l'emploi du chlorure de calcium comme moyen préventif et curatif de la maladie sérique est Netter (1). Dans sa communication princeps à la Société médicale des hôpitaux de Paris (10 févr. 1906), l'auteur expose sa méthode. Il fut conduit à l'utiliser devant les résultats médiocres donnés par les autres méthodes jusque-là employées, telles que le chauffage des sérums ou les injections de doses très limitées de sérum.

Il pensait que les doses faibles ne mettent pas à l'abri des réactions sériques et que le chauffage des sérums est susceptible d'altérer leurs propriétés thérapeutiques.

Netter, dans son service de la diphtérie à l'Hôpital Trousseau, établit une statistique qui tend à démontrer les actions heureuses du chlorure de calcium comme méthode à la fois préventive et curative de la maladie sérique. Les enfants qui font l'objet de cette statistique étaient pris au hasard de leur entrée dans le service, c'est-à-dire sans tenir compte d'aucun des facteurs capables de prédisposer aux manifestations postsérothérapiques. Sur 516 enfants admis du 1er janvier au 31 décembre 1905, et ayant tous reçu le même sérum

(1) L'idée première de ce traitement revient en réalité à Wright (Londres, 1897), qui fut conduit à traiter les urticaires par le chlorure de calcium. Il appliqua dès lors ce traitement à l'urticaire sérique, mais, peu de temps après en avoir conseillé l'usage, il lui préféra le lactate de chaux, qui est plus facilement soluble et surtout d'un goût plus agréable que le chlorure de calcium.

de l'Institut Pasteur, 258 prirent du chlorure de calcium et un nombre égal servit de témoins.

Les doses auxquelles le $CaCl^2$ était administré étaient de 1 gramme le jour de l'injection et 2 grammes les jours suivants.

Le chlorure de calcium était additionné de sirop de menthe pour éviter la répulsion des enfants, en raison de l'extrême amertume de ce produit.

Les 258 enfants qui n'ont pas eu de chlorure de calcium ont donné 35 cas de réactions sériques, tandis que ceux qui absorbèrent du chlorure de calcium suivant la technique réglée par Netter ne présentèrent que 12 cas de réactions sériques. Par conséquent, conclut Netter, l'absorption du chlorure de calcium ramène la proportion des accidents sériques à 4 p. 100, alors que, sans cette médication, on obtient un pourcentage égal à 12,3 p. 100. Netter était donc en droit de conclure à l'efficacité de la médication chlorurée calcique par voie buccale, d'autant, ajoute-t-il, que l'ingestion de ce produit n'altère pas les propriétés curatives du sérum. C'est évidemment là un point capital quand il s'agit de prévenir ou de traiter la maladie sérique. Il base son argumentation sur le fait que, dans les deux séries de cas, il eut la même proportion de décès. Dans une note complémentaire à la Société médicale des hôpitaux de Paris, Netter concluait à la nécessité d'augmenter les doses de chlorure de calcium quand on augmentait parallèlement les doses de sérum.

A l'appui de cette assertion, il donne une nouvelle statistique.

233 enfants reçurent 20 cm^3 de sérum (cette dose, en 1905, était considérée comme déjà une assez forte quantité). Ces enfants ingèrent trois jours de rang 2 grammes de chlorure de calcium. Il observa dans ces conditions : 1 cas de maladie sérique, c'est-à-dire une proportion de 0,95 p. 100.

118 autres enfants traités avec des doses de 20 cm^3 de sérum et n'ayant pas eu, suivant la technique de Netter,

du chlorure de calcium en quantité suffisamment grande, donnèrent 14 réactions sériques, ce qui fait un pourcentage égal à 11 p. 100.

117 enfants ayant reçu la même quantité de sérum que ceux de la série précédente, mais n'ayant pas reçu de chlorure de calcium, donnèrent 23 fois des réactions sériques, soit 19 p. 100 des cas.

Augmentant encore les doses de sérum, il observa 20 enfants auxquels il injecta 40 cm^3 de sérum et auxquels il fit ingérer pendant quatre jours consécutifs 3 à 4 grammes de chlorure de calcium. Il n'observa dans cette série que trois cas d'accidents sériques. Par contre, avec des mêmes doses, 20 enfants qui ne prirent pas de chlorure de calcium donnèrent 5 éruptions sériques.

Netter, dans ses conclusions, souligne donc l'action très favorable de la médication par le chlorure de calcium, insistant sur ce fait que lorsqu'on augmente les doses de sérum, il faut parallèlement augmenter les doses de chlorure de calcium.

Mme Gouralska (Thèse Paris, 1911) reprend les statistiques de Netter et conclut que :

Sur 117 cas de diphtérie auxquels elle administra du chlorure de calcium, elle n'observa que cinq fois des réactions sériques. Par contre, sur 133 cas non soumis à cette médication, elle eut 25 fois des réactions sériques. Elle conclut dès lors dans un sens identique à celui de Netter, en faisant du chlorure de calcium un traitement « quasi électif » de la maladie du sérum. Belin (*Gazette médicale du Centre*, 1911) signale également les heureux effets de cette méthode, et expérimentalement, sur des cobayes auxquels il faisait ingérer du chlorure de calcium, il arrivait à prévenir les troubles mortels du choc anaphylactique alors que les injections étaient pratiquées par la voie subdurale. Le chlorure de calcium aurait des propriétés précipitantes sur les sels oxygénés de l'organisme, les oxydases, qui seraient, suivant cet auteur, responsables de la maladie sérique.

L'auteur comprenait les phénomènes anaphylactiques tels qu'ils étaient expliqués par Ch. Richet, c'est-à-dire en tenant compte de la formation de la « toxogénine ».

Weill Hallé et Chabannier, appliquant en cela la technique de Rist Ameuille, Ravina et Merklen, utilisèrent le chlorure de calcium par voie endoveineuse. Ils injectèrent au moment de l'efflorescence sérique urticarienne une solution à 1/20 de chlorure de calcium à la dose de 2 à 3 cm^3.

Ils estiment, s'inspirant en cela des travaux de Ch. Richet fils, Brodié et Saint-Girons, qui, eux, firent usage du chlorure de sodium, que le chlorure de calcium a une action essentiellement anticlasique, et que c'est par ce pouvoir qu'il agit avec autant d'effet dans la maladie sérique.

Ils soulignent du reste ce fait que nous avons eu maintes fois occasion de constater en utilisant cette méthode dans le traitement de la maladie sérique, dans celui des crises d'asthme, des crises épileptiques, que les injections de chlorure de calcium par la *voie intraveineuse* sont très douloureuses, qu'elles s'accompagnent de sensation de brûlure intense au lieu de l'injection, sensation qui tend à se généraliser au fur et à mesure que l'on pousse l'injection, cependant que le malade accuse à l'ordinaire une violente douleur au niveau de la nuque.

Plus tard, d'ailleurs, Weill Hallé et Chabannier, tout en reconnaissant les effets le plus souvent heureux de l'injection intraveineuse de chlorure de calcium, signalent que celui-ci est parfois capable à lui seul de déterminer un nouveau choc; ce n'est, somme toute, que l'exagération des petits troubles précédemment signalés, auxquels se surajoute une sentation de chaleur encore plus intense en diffusant au niveau de la face et des extrémités, qui deviennent le siège de poussées vaso-motrices.

Mlle O. Robert, dans sa thèse (Paris, 1930), reprend les propriétés du chlorure de calcium dans le traitement des accidents sériques. Elle s'inspire des travaux que nous venons de signaler, de ceux de Moncay et de Renon. Elle souligne qu'en

plus des propriétés anticlasiques, le chlorure de calcium a des propriétés diurétiques, vaso-motrices et hémostatiques, et par là même, quelles que soient les idées pathogéniques admises en matière d'accidents sériques, le chlorure de calcium trouve toujours ses indications. Mais elle en préconise l'emploi par la voie intraveineuse, qui s'avère comme étant la voie de choix. En effet, pour Mlle O. Robert, si, suivant la théorie de Wright, la maladie sérique résulte d'hémorragies séreuses diffuses, le chlorure de calcium trouve ses indications comme médication antihémorragique. Si, selon les vues de Netter, il s'agit d'un déséquilibre transitoire des ions métalliques de l'organisme, le chlorure de calcium agissant par son ion Ca est susceptible de rétablir l'équilibre.

Enfin si, suivant les théories de Mickowitch, il s'agit d'un déséquilibre de colloïdes du sang, le chlorure de calcium sera capable, de par ses propriétés anticlasiques, de ramener l'équilibre entre le sang et les cellules.

Pour cet auteur, le chlorure de calcium a le droit d'être érigé en véritable « médification spécifique », puisqu'il s'appuie sur des considérations pathogéniques. Ces faits paraissent justiciables de certaines critiques. Celles-ci porteront sur différents points.

Tout d'abord les accidents sériques nous ont paru être plus fréquents que ne veulent bien le donner les statistiques que nous avons mentionnées. Cette notion s'accorde avec celle que fournissent les statistiques des auteurs modernes, pour qui la fréquence peut s'évaluer à 75 et même 95 p. 100 (Achard). Il ne paraît pas exister de parallélisme entre les quantités de sérum injectées et l'intensité ou même la simple fréquence des accidents sériques. Le contraire même paraît à l'heure actuelle admis (L. Martin, in *Commission pour l'étude de la sérothérapie*, *Vingt-cinq années de pratique sérothérapique*).

Au pavillon de la diphtérie de l'Hôpital des Enfants, à Bordeaux, où on utilise le sérum antidiphtérique de l'Ins-

titut Pasteur, on en est arrivé à considérer les accidents sériques comme la règle, leur absence comme l'exception.

Le chlorure de calcium ne paraît pas être une médication exempte de tous dangers, surtout quand celui-ci est administré par la voie intraveineuse, qui paraît être la voie de choix. Carnot a signalé des accidents de coagulation endoveineuse entraînant des désordres dans la circulation, puis des troubles trophiques par suite de ces oblitérations veineuses.

Les résultats obtenus par le chlorure de calcium ne nous paraissent pas à l'heure actuelle aussi encourageants que ceux signalés par leurs promoteurs, et Netter en particulier, au point de pouvoir dire, comme semblent le faire ceux qui ont suivi cette voie, que c'est là une médication quasi spécifique. Nous nous sommes attaché à suivre les résultats de cette médication pendant notre stage d'internat au pavillon des maladies contagieuses, dans le service de notre Maître, M. le Professeur Sabrazès. Il nous fut donné d'observer 16 cas de diphtérie et 3 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques. Tous les malades reçurent dès le début de leur traitement sérothérapique une potion quotidienne ainsi formulée :

Chlorure de calcium	6 grammes
Sirop de groseilles	60 grammes
Eau ..... Q. S. P.	120 cm³

Parfois également nous avons formulé la potion suivante :

Chlorure de calcium	6 grammes
Adrénaline à 1/1.000	XV gouttes
Sirop de groseilles	60 grammes
Eau ..... Q. S. P.	120 cm³

Les malades atteints de diphtérie reçurent en moyenne de 160 à 200 cm³ de sérum; ceux atteints de méningite cérébro-spinale eurent par les différentes voies sous-cutanées, intra-rachidienne et intramusculaire, en moyenne de 600 à 700 cm³

de sérum polyvalent, soit spécifique, dès que l'identification de la variété de méningocoque était faite.

Sur ces 16 cas de diphtérie, nous eûmes, malgré le traitement par le chlorure de calcium, 12 fois des accidents susceptibles de retenir l'attention, et sur les 3 cas de méningite, nous eûmes 2 fois des accidents sériques légitimes. Nous n'avons donc pas trouvé de chiffres aussi encourageants que ceux cités par nombre de statistiques anciennes, et surtout nous n'avons pas eu, dans la médication chlorurée calcique, un secours qui nous ait paru très efficace.

Enfin les recherches biologiques récentes ne nous semblent pas devoir faire retenir le chlorure de calcium comme le traitement rationnel des accidents postsérothérapiques.

Léon Binet (*Comptes rendus de la Société de biologie*, 1921) a suivi avec A. Jousset 20 sujets soumis à la sérothérapie antidiphtérique massive et, utilisant la méthode d'Achard (*Comptes rendus de la Société de biologie*, 10 nov. 1917) pour la mesure du temps de coagulation, ils constatèrent que, dans les premiers jours qui suivent l'injection de sérum, on note une hypercoagulation telle que le temps de coagulation se trouve au moins diminué de moitié. A cette hypercoagulation fait suite une hypocoagulabilité, qui s'accompagne d'hypotension artérielle vers le sixième ou septième jour. L'usage du chlorure de calcium pourrait donc se justifier à cette deuxième phase, mais pas au début, où le temps de coagulation est déjà, du fait de la sérothérapie, augmenté.

J. Moldovau, M. Zolog et R. Triga (Société roumaine de biologie, 1922) ont repris cette question du temps de coagulation, et voici les résultats de leurs recherches : « La réduction de la coagulabilité du sang dans les états anaphylactiques est considérée comme la règle. C'est en effet ce que l'on constate dans le sang veineux et dans le sang du cœur. Mais cela n'est pas pour le sang de l'aorte et des grosses artères qui, au contraire, se montre comme étant hypercoagulable, probablement par l'action des endothéliums

des grosses artères. Lorsqu'on mesure le temps de coagulation par les procédés habituels, à courts intervalles à partir du moment où l'antigène a été injecté, on constate par exemple, en faisant la prise de sang dans la jugulaire et dans la carotide, que le temps de coagulation, qui était le même dans les deux vaisseaux avant l'injection et qui était de trois minutes, devient, lors de l'injection, de une minute pour la carotide et de six minutes pour la jugulaire. Le phénomène est spécifique à la fois pour l'anaphylaxie active et passive, et s'observe dans les états anaphylactoïdes. »

J. Challier et H. Thiers ont mesuré quelles étaient les variations de la réserve alcaline au cours de la maladie sérique. Ils ont fait cette mesure suivant la technique de Chambon et concluent que lorsque la maladie sérique apparaît, il se produit une « chute » de la réserve alcaline. Tantôt si les accidents sériques sont graves, la baisse est franche, tantôt s'ils sont légers, la baisse ou le fléchissement ne se fait que dans des limites qui ne sont que les chiffres extrêmes de la normale. Par conséquent, la réaction sérique se fait dans le sens de l' « acidose ». Il est dès lors légitime de se demander si la médication par le chlorure de calcium peut, dans ce cas, se justifier. Il ne le semble guère. En effet, Paul Blum (*Monde médical*, 1933) a montré que le chlorure de calcium, après son introduction dans l'organisme, tend à y faire apparaître un certain degré d'acidose, comme le démontre la réaction :

$$CACl^2 + 2\ NaHCO^3 = CaCO^3 + 2\ NaCl + H^2O + CO^2$$

où il apparaît qu'une molécule de chlorure de calcium introduit dans l'organisme deux molécules de chlore, qui, par ailleurs, sont plus rapidement résorbées que les ions calcaires. Cette acidose est le résultat de la désintégration de la substance tampon ($NaHCO^3$), qui, dans la réaction, permet la libération de l'acide carbonique et par suite explique la chute de la réserve alcaline.

Ces conclusions sont celles auxquelles sont arrivés Bigwood et Collard, qui, expérimentalement, pendant le choc sérique chez l'animal, constatèrent également un état d'acidose. Cet état est dû à la rupture qui se fait entre la concentration en bicarbonate et en acide carbonique. La teneur en CO^2 s'élève considérablement, tandis que celle en bicarbonate baisse d'une façon notable. Le pH du sang diminue parfois jusqu'à l'acidité (pH = 6,8). Pour ces auteurs, l'hyperacidité et la diminution simultanée en bicarbonate provoqueraient une ionisation des sels de chaux, par suite un accroissement des ions calcium et, comme conséquence, une augmentation de la calcémie.

Cette acidose de choc ne serait pas le résultat d'une viciation du fonctionnement de l'appareil respiratoire, la ventilation pulmonaire tendant au contraire à compenser la rupture des ions H et OH en chassant l'excès de CO^2 du sang veineux.

Cette acidose, au cours des états anaphylactiques et anaphylactoïdes expérimentaux, fut confirmée par Dautrebande et P. Spehl. Pour ces auteurs, cette acidose serait le résultat de l'augmentation dans le sang du taux de l'hémoglobine auquel se surajoute l'élévation de la tension du gaz carbonique. Léon Blum, Delaville et van Caulaert, étudiant les modifications des constituants du plasma sanguin chez trois sujets atteints de maladie sérique et d'un sujet souffrant de crises d'asthme violentes après injection, l'albumine étrangère, montrèrent que la dose calcium peut, au cours des états anaphylactiques, varier dans des proportions très considérables. Tantôt cette quantité est normale, tantôt fortement abaissée (10 à 15 p. 100). Mais si on soumet à l'ultrafiltration le plasma, on constate que la proportion de calcium qui traverse le filtre augmente *considérablement* pendant la crise anaphylactique, et passe par exemple de 60 à 95 p. 100. Le calcium serait normalement en partie lié aux protéines du sang, et le changement de réaction de ce liquide pendant la crise dans le sens de l'acidose amène

une destruction provisoire de la combinaison des protéines avec le calcium.

Le plasma sanguin devenu riche en gaz carbonique a pour effet d'augmenter la proportion de calcium qui traverse l'ultra-filtre.

C. Catteruccia, utilisant la méthode de Crammer, a mesuré la calcémie au cours des accidents sériques. Confirmant en cela les travaux de Feuillé et Achard, il a montré que la calcémie se maintenait à un taux normal pendant toute la période d'incubation de la maladie, de même qu'elle se maintient normale pendant toute la période de sensibilisation anaphylactique. Elle augmente lors de la crise anaphylactique et des accidents sérothérapiques pour retomber à sa valeur normale lors de la rétrocession de ceux-ci. M. A. Kushnarjew (Institut bactériologique d'Odessa) pense que les modifications de la calcémie ne sont pas aussi considérables que les modifications du taux du potassium, dont le taux augmenterait après la réaction anaphylactique.

L'idée généralement adoptée par la majorité des auteurs est que l'augmentation du calcium ultra-filtrable est un phénomène à peu près constant et que cet accroissement du taux du calcium a pour conséquences immédiates d'entraîner la chute de la réserve alcaline. Or, nous avons vu que la médication prolongée par le chlorure de calcium avait pour effet d'abaisser la réserve alcaline.

Quels que soient les résultats auxquels on soit conduit par la mesure de la calcémie, que l'on pense comme la plupart des auteurs que celle-ci est augmentée, ou, comme certains, qu'elle est diminuée, on peut se demander quel sera l'avenir de la médication chlorurée calcique quand ce sel sera introduit dans l'organisme. Ce sont les travaux de W. H. Jansen (*Klinish Woch*, Berlin, 1924) qui nous renseignent sur ce point particulier. Celui-ci a montré, après une série d'études, que la teneur en calcium chez l'adulte augmente de 1 gramme à 1 g. 50 après absorption de sels solubles de chaux, la quantité de calcium absorbé déterminant une élé-

vation parallèle de la teneur du sang en calcium, lequel ne tarde pas à être éliminé sous forme de calcium urinaire. C'est dire combien cette augmentation est passagère, et Jansen conclut qu'il est impossible d'obtenir une augmentation durable de la teneur en calcium du sang par l'administration de sels de chaux, sauf si la teneur du sang est très inférieure à la normale. Dans ce cas seulement, l'emploi de sels de chaux peut très transitoirement élever la valeur de la calcémie.

Dans une série d'études sur la calcémie de sujets normaux, soumis à des régimes bien déterminés, et rigoureusement en état d'équilibre calcique, Jansen arriva aux conclusions suivantes :

Les petites doses de chlorure de calcium administrées par la voie buccale (1 à 2 grammes) restent sans influence sur la valeur de la calcémie. Les fortes doses de sels calciques correspondant à 1 gramme ou 1 g. 50 de calcium métal, prises en solution, relèvent la calcémie chez l'adulte. Le taux maximum est atteint vers la troisième heure, mais il se produit aussitôt après une chute qui fait tomber la calcémie au-dessous du taux antérieur. Malgré un traitement calcique parfois très prolongé (jusqu'à 87 jours), Jansen remarque que le relèvement de la calcémie demeura toujours très passager.

En injections sous-cutanées, le relèvement de la calcémie fut quelquefois plus rapide, mais rapidement après la cessation du traitement le taux de la calcémie retomba à un taux inférieur au taux antérieur.

Les injections intraveineuses augmentent très rapidement la calcémie; même en injectant des quantités qui représentent 5 à 6 fois la valeur de la masse totale de calcium sanguin, on ne parvient, en deux heures, à doubler cette valeur, qui ne tarde pas à reprendre sa valeur antérieure au bout de très peu de temps.

Il semble donc quasiment impossible de laisser varier la valeur de la calcémie chez un adulte en le soumettant à la

médication calcique par une quelconque des voies d'introduction que nous possédons.

Il résulte donc de ce que nous avons signalé qu'il est très difficile de faire le point exact de la valeur de la calcémie dans les états anaphylactiques ou anaphylactoïdes, mais la conclusion qui s'en dégagerait paraît aisée à tirer.

Si la valeur de la calcémie est spontanément accrue dans ces états, l'absorption ou même les injections de chlorure de calcium sont inutiles, pour ne pas dire irrationnelles.

Si la calcémie est abaissée, les travaux de Jansen démontrent qu'il est illusoire de vouloir y remédier puisque, pratiquement, aucune des voies d'introduction du chlorure de calcium n'est capable de faire revenir cette calcémie à son taux normal, ou même, si on y parvient d'une façon transitoire, il se passe dans l'organisme une réaction telle que celle-ci descend après le traitement à un taux inférieur à celui qui existait avant l'emploi du chlorure de calcium.

Ainsi les conclusions de Blum et de M. P. Weill nous paraissent pleines d'une très sage réserve quand ils disent : « Il paraît hasardeux pour les cliniciens d'échafauder des pathogénies nouvelles sur des chiffres sur lesquels l'accord n'est pas encore ou est loin d'être complet et alors que trop souvent les erreurs que l'on peut commettre dans ces analyses sont d'un ordre de grandeur supérieur aux variations normales de la proportion des différentes formes de calcium utilisable. De même la mesure de la calcémie ne permet pas de juger de l'état de calcification ou de décalcification organique, le sang n'étant pas le reflet constant des troubles dont les tissus sont le siège.

Enfin, si on ne tient plus compte des résultats de la valeur de la calcémie des propriétés coagulantes des sérums, on peut penser que l'administration de chlorure de calcium qui accroît encore ces propriétés coagulantes n'est peut-être pas le traitement le plus rationnel. En effet, Le Hello, à l'instigation de Duffour, a montré que, dans les réactions anaphylactiques et dans la maladie du sérum, il y a une aug-

mentation spontanée, manifeste et évidente des phénomènes d'hypercoagulabilité. Cette hypercoagulabilité est d'autant plus marquée que les doses de sérum ont été plus importantes, puisque les premières injections n'amènent d'ordinaire pas de troubles de celle-ci. Or, nous avons vu que les protagonistes du traitement des accidents sériques et anaphylactiques par le chlorure de calcium conseillent d'augmenter parallèlement les doses de sérum et celles de chlorure de calcium.

De l'ensemble des faits que nous avons exposés et que nous venons de discuter, il paraît résulter que :

Le chlorure de calcium ne semble pas donner à l'heure actuelle des résultats aussi encourageants que ceux qu'il a donnés aux promoteurs de cette méthode.

Les recherches biologiques récentes semblent ne pas s'accorder avec l'emploi du chlorure de calcium comme médication s'adressant à la pathogénie des accidents anaphylactiques ou des troubles anaphylactoïdes. Tels sont les résultats fournis par l'étude dans ces cas du temps de coagulation de la mesure de la calcémie, de la façon dont celle-ci est accessible dans ses variations au traitement, de la mesure de la réserve alcaline et de ses rapports avec le chlorure de calcium.

Enfin, les très nombreux essais thérapeutiques faits depuis l'introduction de cette méthode démontrent indirectement que celle-ci n'a pas donné toujours les résultats que l'on était en mesure d'attendre d'elle et que les statistiques paraissent pouvoir donner.

Aussi, est-ce devant ces échecs que certains auteurs ont voulu lui substituer la médication chlorurée sodique. C'est à cette médication que Ch. Richet fils, Brodin et Saint-Girons donnèrent le nom de « médication métatrophique ». Voici les expériences que ces auteurs donnent à l'appui de leur thèse : Si on injecte à un animal sensibilisé par du sérum de cheval une deuxième dose à un intervalle de trois semaines, il se produit d'une façon constante un choc anaphylactique.

Si, lors de la deuxième injection, on injecte du sérum dilué dans 9 fois son volume de solution à 8 p. 1.000 de NaCl, les accidents ou ne se produisent pas, ou, s'ils se produisent, sont légers et passagers. L'action préventive n'est pas, disent leurs auteurs, dans la dilution, car, si on remplace la solution de chlorure de sodium par de l'eau distillée, les accidents se produisent foudroyants. L'action du NaCl est incontestable, et la preuve en est que, si on l'injecte avant que de pratiquer la deuxième injection, les accidents ne se produisent pas.

Il y a là, disent-ils en conclusion, un moyen simple et efficace de prévenir les accidents sériques et les troubles liés à l'anaphylaxie classique.

Cette méthode mérite d'être retenue, le seul ennui auquel expose sa technique est une manipulation un peu longue, et oblige, pour des quantités élevées de sérum, à faire des injections massives. C'est ainsi, par exemple, que pour traiter une seule diphtérie nécessitant 200 cm^3 de sérum, l'injection devient de 1.800 cm^3 de liquide, ce qui, de toute évidence, est considérable.

II

LES AGENTS CHIMIQUES OU PHYSIQUES QUI AGISSENT DIRECTEMENT SUR LE SÉRUM AVANT SON INTRODUCTION DANS L'ORGANISME DANS LE BUT DE MODIFIER OU SUPPRIMER LE CHOC SÉRIQUE ET LES ACCIDENTS DE LA SÉROTHÉRAPIE

LES AGENTS CHIMIQUES OU PHYSIQUES QUI AGISSENT DIRECTEMENT SUR LE SERUM AVANT SON INTRODUCTION DANS L'ORGANISME DANS LE BUT DE MODIFIER OU SUPPRIMER LE CHOC SERIQUE ET LES ACCIDENTS DE LA SEROTHERAPIE

Devant la gravité des réactions consécutives à l'introduction par voie parentérale d'albumine hétérogène, les auteurs ont essayé différents agents physiques ou chimiques susceptibles de modifier cette albumine et par là même d'éviter les accidents postsérothérapiques. Les substances essayées furent très nombreuses. Nous ne citerons que celles susceptibles de retenir l'attention, et dont l'action fut démontrée soit par l'expérimentation sur l'animal, soit sur l'homme. Toutes ces tentatives ont toujours eu pour but de conserver au sérum son pouvoir antitoxique, tout en supprimant son action anaphylactisante.

P. Carnot et I. Slavu (*Comptes rendus de la Société de biologie*, 1919) ont étudié un procédé qui consiste à mélanger extemporanément le sérum à injecter à une quantité déterminée *d'acide chlorhydrique*. L'adjonction expérimentale à un sérum d'acide chlorhydrique empêche la production du choc anaphylactique. La quantité d'acide chlorhydrique a toujours été faible, mais Carnot et Slavu considèrent que la marge d'action de cette substance est suffisante pour ne pas nuire aux propriétés antitoxiques du sérum.

Ils pratiquèrent leur expérimentation sur deux séries de cobayes qui furent sensibilisés par une même injection première avec 1/400 de cm³ de sérum de cheval chauffé à 55 degrés.

Les témoins reçurent, après douze jours, l'injection déchaînante intraveineuse de 1/20 de cm³ de ce même sérum de cheval chauffé à 55 degrés. Tous moururent présentant les accidents habituels du choc anaphylactique aigu.

L'autre série d'animaux en expérience reçoit 1/20 de cm³ de sérum intraveineux *additionné d'une solution d'acide chlorhydrique* normal. Tous survécurent avec le sérum additionné de 1/2, 1/6, 1/8, 1/11 de cm³ d'acide chlorhydrique normal. Avec des doses moindres de ce corps, ils constatèrent des accidents, mais qui furent toujours bénins.

La dose minimum susceptible d'éviter les accidents de choc fut 1/11 de cm³, ce qui correspond à une dose d'acide chlorhydrique de concentration égale à 3,3 p. 1.000.

Le contact entre les deux solutions n'a pas besoin d'être prolongé, les résultats obtenus furent identiques, après un contact de cinq minutes ou de 1 h. 1/2. L'adjonction de ces quantités d'acide chlorhydrique normal n'eut aucune action sur le pouvoir antitoxique du sérum. Les auteurs concluent à l'efficacité de leur méthode, mais nous n'avons pu retrouver l'application de ce procédé dans la prévention du choc sérique à l'homme.

Expérimentalement, le rôle de l'HCl a été repris par Ed. Lesné et Lucien Dreyfus. Ces auteurs préparèrent également une série d'animaux par une primo injection d'albumine; ils pratiquèrent une injection déchaînante dans l'estomac de ces animaux, ils ne purent, par ce procédé, déterminer d'accidents anaphylactiques. De même l'injection poussée dans l'intestin grêle ne permet pas d'obtenir des accidents anaphylactiques, tandis qu'au contraire, poussée dans le gros intestin, on a les signes classiques du choc anaphylactique aigu mortel.

Ils concluent au rôle actif de l'acide chlorhydrique, tout

en tenant compte que la pancréatine doit également agir comme le prouvent les résultats favorables obtenus lors des injections dans l'intestin grêle.

Ces auteurs mélangèrent au reste à l'étuve la substance déchaînante avec de la pepsine et de la pancréatine en présence d'HCl pendant quelques heures. Il leur fut impossible d'obtenir par cette méthode les effets du choc anaphylactique, sauf si la dose d'albumine était 5 ou 10 fois supérieure à la dose normalement mortelle.

L'acide chlorhydrique (Ed. Lesné et Lucien Dreyfus, *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1910) du suc gastrique transformerait les substances albuminoïdes et les rendrait inaptes, dans des conditions physiologiques, à provoquer l'anaphylaxie. En effet, s'il existe des troubles digestifs, le chimisme digestif étant altéré, on peut observer des cas d'anaphylaxie dans ces conditions.

Paul Cot, à la Société de biologie, 1928, eut l'idée d'employer le ferrocyanure de sodium dans la prévention des phénomènes de choc. Il s'est inspiré des travaux de J. Loeb, qui constata que les suspensions de colloïdes protémiques étaient rendues stables par l'addition de ferro-cyanure de sodium, d'où son utilité dans la prévention des troubles liés à la floculation des colloïdes et à la colloïdoclasie.

Il utilisa la solution à 20 p. 100 dans l'eau distillée du sel cristallisé; ce sel n'est pas toxique. Son emploi naguère très grand comme purgatif en démontre l'innocuité relative, à des doses élevées de 30 à 40 grammes, et comme diurétique à la dose de 45 grammes par jour. Expérimentalement, il prépara 3 lapins par des injections de 0,01 cm³ de sérum de cheval. Vingt-sept jours après, il pratiqua sur les animaux en expérience les essais suivants :

Un lapin reçoit 1 cm³ de sérum de cheval par voie endoveineuse. Il en résulte un choc net, inquiétude, mictions répétées, diarrhée, polypnée incomptable, mort.

Le deuxième lapin reçoit 1 cm³ de solution d'hyposulfite de soude à 20 p. 100, puis aussitôt après l'injection intra-

veineuse de sérum de cheval, à dose normalement mortelle. Il en résulte un choc, léger sans doute, mais se traduisant par de la polypnée, de l'inquiétude et le refus de l'animal à manger pendant une heure.

Le troisième lapin reçoit 0,5 cm³ de solution de ferrocyanure de sodium à 2 p. 100, puis, 10 minutes après, 1 cm³ de sérum de cheval intraveineux. Choc absolument nul, le lapin se remet à manger aussitôt et n'est pas incommodé par l'injection déchaînante.

Dans un autre ordre d'idée, P. Cot réalisa des expériences sur la transmission de l'anaphylaxie passive; il montra que le ferrocyanure de sodium est susceptible d'empêcher la transmission de l'anaphylaxie passive.

L'auteur conclut donc : L'injection déchaînante *précédée* de l'injection intraveineuse de ferrocyanure de sodium ne permet de constater aucun choc anaphylactique. *L'addition* du ferrocyanure au sérum déchaînant protège l'animal en expérience;

L'injection préalable de ferrocyanure enlève par conséquent toute efficacité à l'injection préparante.

Enfin, si l'on pratique tous les deux ou trois jours pendant deux semaines, par voie sous-cutanée, des injections de ferrocyanure de sodium, l'animal est désensibilisé et l'action déchaînante ne peut plus être obtenue.

Le ferrocyanure est donc susceptible, selon Cot, d'éviter les chocs consécutifs à l'introduction d'albumine étrangère.

Cliniquement, les expériences furent également satisfaisantes dans des cas de maladies sériques, d'eczémas et d'urticaires reconnus de nature anaphylactique.

M. J. Rosnau et I. Anderson (*U. S. Public Health and Marin Hosp. Bull.*, avril 1907) ont essayé toute une gamme de produits dans le but de diminuer l'action de la substance sensibilisante. Ils ont essayé surtout l'aldéhyde formique qui agit sur les toxines microbiennes, diphtériques et tétaniques. Ils n'obtinrent aucun résultat appréciable, et les chocs obtenus furent aussi graves avec ou sans le formolage des sérums.

Ils poursuivirent leurs recherches sans obtenir de résultats appréciables avec les différents ferments. C'est ainsi qu'ils essayèrent :

la taka diastase,
la pancréatine,
la rennine,
la myrosine,
l'invertine,
l'émulsine,
la pepsine en solution acide ou alcaline,
La bile de bœuf.

L'absence de résultats favorables les conduisit à la recherche de l'action de corps chimiques définis tels que :

l'atropine,
la strychnine,
la morphine,
la caféine,
le chlorure de calcium,
le sulfate de magnésium,
le sulfate d'ammonium.

Tous ces corps mélangés en des proportions variables aux sérums à injecter ne modifièrent en rien les substances sensibilisantes.

Besredka (*Bulletin de l'Institut Pasteur*), poussé par la même idée directive, n'obtint aucun résultat susceptible d'être retenu avec :

l'acide butyrique,
le permanganate de potasse,
le citrate de soude,
l'alcool,
le peroxyde de l'acide succinique,
l'eau oxygénée,
le chloroforme,
le tricrésol,

la liqueur de Gram,
l'eau distillée ou bidistillée,
l'éther, qu'il essaya pour extraire le principe sensibilisant, ainsi que le charbon animal par contact très prolongé.

R. Blanco-Vitorera (*La Semana Medica*, mars 1929) relate cependant l'observation d'un sujet à qui il pratiqua une sérothérapie intensive et à qui il fit des injections de sulfate de strychnine à 1 p. 100. Il remarqua que la strychnine avait le pouvoir de préserver contre le choc sérique, mais son observation ne signale pas si, malgré cette thérapeutique, le sujet présenta ou pas des accidents sériques. Il est vraisemblable que la strychnine avait agi comme l'eût fait tout autre traitement cardio-tonique et vaso-constricteur dans le cas particulier.

Besredka, essayant la filtration de sérum sur bougie de porcelaine, n'obtint par le procédé aucun résultat.

Il tenta le chauffage des sérums et remarqua que tout sérum chauffé à 100 degrés pendant quinze minutes perd son pouvoir toxique.

L'expérience montre que le sérum de cheval, par exemple, chauffé à 100 degrés (sérum dilué dans 3 fois son volume d'eau distillée), perd son pouvoir toxique quand on l'injecte après l'avoir ramené à son volume normal par l'évaporation.

En faisant varier la température du chauffage, on obtient de la sorte une série de sérum dont la toxicité est plus ou moins grande. La substance toxique du sérum paraît donc être thermolabile. Mais les sérums ainsi chauffés, s'ils sont susceptibles de diminuer ou d'abolir les réactions anaphylactiques, perdent, du fait du chauffage, de leur valeur antitoxique, comme le fait exactement le vieillissement du sérum.

Anderson tenta la gélification, celle-ci ne diminue pas les pouvoirs toxiques du sérum.

Lumière et Grange ont éprouvé l'action du cholestérol sur

la toxicité des sérums. Après avoir injecté du cholestérol à des cobayes, ils remarquèrent la résistance particulière de ces animaux vis-à-vis des chocs anaphylactiques. Le cholestérol agirait par son action empêchante vis-à-vis des floculats. Si l'on procède au mélange du sérum normal et du sérum riche en cholestérol, le cholestérol étant soluble dans le sérum, on arrive à éviter chez l'animal le choc sérique.

E. Zunz et J. La Barre (Société belge de biologie, 1923) montrèrent qu'expérimentalement le chlorhydrate de choline en injections intraveineuses prévient l'animal contre le choc anaphylactique, mais les résultats qu'ils obtinrent furent assez inconstants.

Baroni et Jonesco Mihaesti (Société de biologie, 1910) obtinrent, dans une première série d'expériences, la destruction des principes actifs des sérums normaux et préparés par leur irradiation aux rayons ultra-violets.

Les résultats de leur expérience montrèrent que :

Le sérum frais de cobaye dilué au 1/100 perd son pouvoir alexique (essayé sur des globules rouges sensibilisés) après quarante à soixante secondes d'exposition aux ultra-violets, tandis qu'il faut plus longtemps si le sérum n'est pas dilué.

Le sérum hémolytique de lapin antimouton, chauffé une demi-heure à 50 degrés, n'hémolyse plus les globules de mouton en présence de l'alexine de cobaye après irradiation de 4 minutes et demie à six minutes de la solution à 1 p. 200.

Un sérum de cheval agglutinant pour des bacilles typhiques n'est plus capable de les agglutiner au 1/500, après trente-deux à trente-six minutes d'exposition aux ultra-violets.

Le sérum anticholérique ne fixe plus le complément en présence du vibrion cholérique après sept à neuf minutes d'irradiation.

Le sérum anticholérique perd son pouvoir bactériolysant envers les vibrions Massaourt qui tuent le cobaye à la dose de 1/8 de culture sur gélose dans le péritoine après exposition de sept minutes à sept minutes et demie. Le sérum antidiphtérique de cheval ayant 300 unités immunisantes par

centimètre cube ne protège pas le cobaye contre la dose mortelle de toxine diphtérique après exposition de quarante à quarante-cinq minutes de solution à 1/200. Ils concluent qu'après des irradiations plus ou moins longues on peut aller de l'atténuation à la destruction des substances toxiques contenues dans le sérum, comme le prouvent les retards ou l'arrêt de leurs actions spécifiques.

Dans une autre communication, les deux auteurs montrent comment ils ont essayé d'atténuer les propriétés sensibilisantes du sérum de cheval par les ultra-violets.

Voici le résumé de leurs expériences sur ce point :

Des lapins reçoivent 10 cm^3 de sérum frais de cheval pendant plusieurs jours de suite. Neuf jours après la dernière injection, on les saigne à blanc, leur sérum est très précipitant pour le sérum de cheval. Avec le sérum des animaux saignés, on sensibilise des cobayes neufs par injection de 1 cm^3 dans le péritoine. Des cobayes ainsi préparés reçoivent du sérum non irradié. Il se produit un choc anaphylactique typiquement mortel en une à deux minutes.

Les autres reçoivent du sérum de cheval irradié pendant une heure et demie aux ultra-violets. Ils ne présentent pas de signes nets d'accidents anaphylactiques, mais meurent dans les heures qui suivent l'injection.

Huit autres reçoivent du sérum de cheval irradié pendant deux heures et demie; ils ne présentent que quelques troubles légers. D'autres enfin reçoivent du sérum irradié pendant trois heures. Tous les animaux de ce groupe ne présentent immédiatement, ni dans les heures qui suivent, ni plus tard, de troubles. Les auteurs concluent que l'exposition du sérum aux ultra-violets détruit leur pouvoir toxique et leur pouvoir sensibilisant.

Signalons, dans ce même ordre d'idées, les résultats heureux que Fraikin et Basill rapportèrent à la Société française d'électrothérapie et radiologie (1927) sur l'irradiation aux ultra-violets des sujets atteints de maladie sérique. Les cas qu'ils traitèrent par ce procédé étaient sérieux, très prolon-

gés, aucune médication jusque-là n'avait pu réussir. Seule l'irradiation fut suivie d'une rétrocession de la maladie sérique.

G. Giaume (*Pathologica*, 1928) ne semble pas en accord avec les auteurs précédents; il reprend les tentatives faites en 1926 par Gangiorgi (*Pathologica*, 1924), qui essaya d'atténuer les accidents anaphylactiques par adjonction d'eau radioactive.

Giaume, dans une première série d'expériences portant sur 18 cobayes, pratiqua une injection de sérum de cheval de 0,1 cm³; à vingt et un jours de là, il pratiqua l'injection déchaînante avec des *doses élevées égales* à 0,5, à 1 cm³ de même sérum par voie intracardiaque. Chaque fois il obtint un choc anaphylactique rapidement mortel.

Sur un deuxième groupe préparé identiquement au précédent, il pratique l'injection déchaînante avec du sérum irradié aux ultra-violets (lampe de Bach de 1.500 bougies alimentée par un courant de 110 volts à la distance de 0 m. 50 pendant une durée de 70 minutes. Sur les témoins, il pratiqua chaque fois l'injection intracardiaque avec son sérum irradié. Il ne nota aucune manifestation morbide chez les animaux d'expérience, sauf sur l'un d'eux, qui présenta un hémopéricarde, Un autre éprouva quelques troubles légers (hérissement du poil, grattage, légère dyspnée, mais survécut)

Dans une autre série d'expériences, il démontra que les ultra-violets n'agissent pas sur les propriétés antitoxiques du sérum, ce qui est en désaccord avec les résultats de Baroni.

Pour Giaume, l'irradiation modifie l'état physico-chimique du sérum, et, par conséquent, est susceptible de modifier son pouvoir anaphylactisant sans léser son pouvoir antitoxique.

Le pouvoir anaphylactisant, conclut-il, est de nature physico-chimique, et c'est sur lui qu'agissent les ultra-violets. Tout s'est passé dans ses expériences comme si, après une injection préparante par un sérum donné, on avait, lors de

la réinjection, introduit un sérum différent, incapable de produire un choc anaphylactique.

Ce procédé est par conséquent, dit son auteur, susceptible d'intéresser les cas de réinjection, mais aussi les cas de primo injection quand il s'agit de sujets sensibilisés.

Besredka essaya les rayons X, mais l'irradiation aux rayons de Rœntgen n'apporta aucun résultat favorable.

De cette étude des moyens physico-chimiques utilisés, nous concluons à l'inefficacité avérée de tous ces procédés, sauf peut-être des ultra-violets, mais les résultats discordants sur ce point sont de nature à laisser planer le doute.

Besredka, reprenant les travaux de Rosnau et Anderson, tenta le chauffage des sérums dans le but de leur enlever leurs propriétés toxiques. Le chauffage de sérum amène une coagulation de leurs albumines; aussi, pour obvier à cet inconvénient, Besredka les dilua dans trois fois leur volume d'eau distillée. Le sérum ainsi dilué est porté pendant vingt minutes à 100 degrés. Injecté dans le cerveau des cobayes anaphylactisés, à la dose mortelle maxima de 1/4 de cm^3, il ne nota pas sur les animaux en expérience de choc anaphylactique.

On pouvait objecter que la seule dilution dans trois fois son volume d'eau distillée était susceptible d'éviter le choc anaphylactique.

Sur un lot de cobayes, des expériences furent faites. Elles montrent que ce sérum dilué dans trois fois son volume d'eau distillée, non chauffé, entraînait les troubles de l'anaphylaxie.

Mais Besredka concluait que le chauffage du sérum, s'il est salutaire au point de vue de ses propriétés toxiques, est néfaste quant à la valeur antitoxique de ce sérum.

Aussi s'adresse-t-il à un chauffage moins élevé susceptible « d'entamer la toxicité » sans toutefois enlever les propriétés thérapeutiques. Pour être applicable aux sérums thérapeutiques, le chauffage ne doit en effet pas excéder 76 degrés. Pour obtenir le maximum de propriétés curatives que l'on

est en droit de demander à un sérum tout en abaissant ses propriétés toxiques, il faut faire un chauffage aux environs de 59 à 60 degrés. Ainsi, un sérum chauffé pendant trois jours de suite à 56 degrés pendant une heure, durant deux heures le quatrième jour, est trois fois moins toxique expérimentalement que le même sérum non chauffé.

D'où il résulte le procédé utilisé par les Instituts Pasteur, qui chauffent les sérums avant de les livrer à la consommation à 56 degrés quatre fois de suite, pendant une heure chaque fois. En réalité, conclut Besredka, il ne faut considérer le chauffage, comme d'ailleurs tous les moyens physico-chimiques, que comme un pis aller.

Citons également les observations de Lumière (Académie des sciences, 1924), qui nous montra que le sérum humain toxique pour le cobaye devenait inoffensif quand il était soumis préalablement à *l'action du vide*. Voici l'explication qu'il en donne :

« L'action du vide détermine dans le sérum une floculation légère qui accoutume les terminaisons nerveuses de l'endothélium des vaisseaux cérébraux aux excitations par lesquelles les floculats plus importants provoquent des phénomènes de choc qui suivent généralement l'introduction du sérum humain dans le sang des cobayes. »

Ainsi cette première et faible floculation est-elle préservatrice contre les suivantes, et par conséquent empêche le choc de se produire.

Lumière avait, dans une précédente communication sur ce point, surtout retenu l'action du vide sur la teneur en CO^2 des sérums, puisque des sérums rendus atoxiques par le vide et soumis à l'action du CO^2 sous pression étaient susceptibles d'être réactivés.

De cette longue liste, que peut-on conclure ? Le nombre seul des méthodes utilisées est un témoin suffisant de l'inefficacité de chacune d'elles. Toute la difficulté tient au fait que, dans un même sérum, les propriétés antitoxiques et

sensibilisantes sont très intimement unies et qu'il est difficile d'agir sur cette dernière sans atteindre à l'autre.

Les conclusions de Besredka nous paraissent pleines d'un sage esprit critique, et nous ne pourrions mieux faire que de les adopter.

« Tous ces moyens physico-chimiques ne sont que des pis aller; mieux vaut agir sur l'organisme qui reçoit le sérum. »

III

TRAITEMENT PRÉVENTIF ET CURATIF DES ACCIDENTS SÉRIQUES PAR LES EXTRAITS PANCRÉATIQUES

TRAITEMENT PREVENTIF ET CURATIF DES ACCIDENTS SERIQUES PAR LES EXTRAITS PANCREATIQUES

Pancréatine et insuline.

L'idée de traiter les accidents sériques par la pancréatine a été utilisée une première fois par Anderson, qui l'adjoignait au sérum dans le but de digérer *in vitro* les albumines de celui-ci. Les résultats auxquels ce procédé conduisit son auteur furent négatifs.

Legrand, en 1930, pensant que les accidents sériques sont d'autant plus graves que la teneur des sérums en albumine est plus grande, et, ayant eu parallèlement l'occasion de traiter des urticaires alimentaires du type anaphylactique par la pancréatine, proposa de traiter les manifestations sériques par cette méthode.

Pour que cette méthode soit efficace, il est nécessaire d'administrer la pancréatine avant de pratiquer l'injection de sérum ou, au plus tard, au moment où l'on pratique celle-ci.

La pancréatine est l'extrait (qui peut être sec ou aqueux), préparé à froid, de pancréas frais de mouton, de porc ou de bœuf. C'est une poudre blanc jaunâtre presque entièrement soluble dans l'eau ou dans l'alcool faible. Elle semble active par le ferment qu'elle contient, par la trypsine qui « peptonise » les matières albuminoïdes. Nous verrons ulté-

rieurement que le traitement par les peptones a été utilisé dans le traitement des accidents sériques. La pancréatine est active par du diastase qui saccharifie les matières amylacées, et par une lipase qui saponifie et émulsionne les graisses. Son action sur les matières albuminoïdes ne s'exerce que si la pancréatine agit en milieu neutre ou légèrement alcalin.

Il est nécessaire de la faire absorber, au plus tard, dès que l'injection a été absorbée et d'en poursuivre l'administration pendant quinze jours environ.

Voici la posologie telle qu'elle fut édictée par Legrand : on la prendra à doses fractionnées de 0 g. 25 pendant les cinq premiers jours, jusqu'à une dose totale de 3 grammes. Puis, pendant les dix jours suivants, on la prendra, jusqu'à la dose de 2 g. 50, en deux prises de 1 g. 25 chacune.

Si l'on a pu l'administrer comme il a été indiqué et que le malade est vu lors des accidents sériques, on peut, avec des doses suffisantes, guérir ces accidents en moins de six heures, s'ils ont le caractère éruptif, urticarien ou arthralgique. Legrand conclut de ces différents articles : « L'action de la pancréatine contre les accidents sériques est probante, et l'on peut compter sur son efficacité si l'on fait son emploi à temps, à doses suffisantes et pendant un temps suffisamment prolongé, et aussi, surtout, à la condition d'utiliser un produit de bonne qualité, c'est-à-dire satisfaisant rigoureusement aux essais du Codex. » Dans ces conditions, elle permet de prévenir les accidents sériques et aussi de les traiter une fois déclarés, qu'ils soient précoces ou tardifs.

Au sujet de la pancréatine, nous n'avons pas fait d'étude critique, n'ayant pas eu l'occasion d'utiliser cette méthode. Nous rapporterons deux des observations publiées par Legrand, dans lesquelles il s'agit de sujets sensibilisés.

Observation I. — Le malade dont il s'agit fut blessé au cours de la guerre et reçut à cette époque une injection première de sérum antitétanique qui ne fut suivie d'aucun accident. Douze

ans plus tard, blessé une seconde fois, on lui fit une nouvelle injection de sérum antitétanique, après laquelle, dans les cinq jours qui suivirent, il présenta des accidents cutanés sous forme d'urticaire géante et généralisée, de la dyspnée, des sueurs et des lipothimies. La pancréatine, administrée immédiatement à la dose de 1 g. 50 et renouvelée à la même dose une heure après, eut rapidement raison de ces troubles. Quatre ans après sa deuxième injection, nouvelle blessure. Le malade ne voulut accepter qu'avec peine la sérothérapie antitétanique proposée. Celle-ci fut faite, et, dès l'injection, le malade prit 2 grammes de pancréatine et 2 grammes encore cinq heures après. Cette dose de 4 grammes fut continuée pendant huit jours, puis réduite à 3 grammes les jours suivants. Le malade, traité de la sorte, n'éprouva aucun accident.

Observation II. — Elle concerne un enfant de 5 ans atteint pour la deuxième fois de diphtérie; la première atteinte avait nécessité une sérothérapie intensive. Lors de la deuxième diphtérie, des injections de sérum furent faites, mais l'enfant prit aussitôt 2 grammes de pancréatine, qui furent renouvelés dans les cinq heures qui suivirent l'injection. Le traitement fut poursuivi pendant quinze jours, et l'enfant ne présenta aucun accident.

Selon Legrand, l'action de la pancréatine résulterait de la digestion des matières albuminoïdes, qui sont responsables des accidents postsérothérapiques.

Joltrain, à la Société de pathologie comparée, commentant un rapport de L. Bazy sur la vaccination et la sérothérapie antitétanique, objecta à Legrand que « l'action préventive des extraits pancréatiques sur la production des chocs anaphylactiques ne s'appuie sur aucun fait expérimental et qu'à l'Institut des recherches du Professeur Widal les extraits glandulaires en général, et les extraits pancréatiques en particulier, ne leur ont jamais paru jouer un rôle prophylactique certain. Ces produits ne paraissent exercer leur action qu'en atténuant les phénomènes de choc, mais n'agissent pas sur le choc lui-même ».

Cependant Blechman et Mlle Lecoq (Société de médecine des hôpitaux de Paris, 25 juin 1932) ont, semble-t-il, obtenu un résultat remarquable en utilisant l'extrait pancréatique et l'hyposulfite de soude. Il est vrai que dans un pareil cas il est difficile de dire quelle est la médication qui a été active, et cela enlève bien de la valeur à l'observation pour juger des effets de la pancréatine.

Traitement par l'insuline.

Ce traitement a été préconisé par Raymond Davous (thèse Paris, 1933). Cet auteur conseille d'injecter 5 unités d'insuline à l'enfant, 10 à 15 unités à l'adulte, une ou deux fois par vingt-quatre heures, suivant l'intensité des phénomènes à combattre. Il est nécessaire de répéter ces doses à plusieurs reprises si l'on a affaire à des accidents vraiment sérotoxiques. Outre que les observations citées par Davous ne nous paraissent guère convaincantes, car souvent l'insuline fut associée à d'autres traitements (salicylate de soude, etc.), ce qui, de toute évidence, empêche de juger de la méthode, Davous ne donne pas du mode d'action de l'insuline une explication satisfaisante, même en admettant avec lui « que, dans l'état actuel de notre ignorance, les idées les moins logiques peuvent engendrer des résultats féconds ». L'insuline, suivant cet auteur, agirait « comme un désensibilisant général de nature inconnue ».

Bien au contraire, ce qui paraît plus connu, ce sont les accidents de nature anaphylactique rapportés à l'insuline, accidents locaux et généraux à forme d'urticaire, comme le prouvent les observations de Lereboullet, Lelong, Frossard, Raynaud et Lacroix.

IV

LES SÉRUMS THÉRAPEUTIQUES PURIFIÉS ET LES CHOCS SÉRIQUES

LES SERUMS THERAPEUTIQUES PURIFIES ET LES CHOCS SERIQUES

Bien des auteurs se sont attachés à débarrasser les sérums thérapeutiques d'une partie ou de la totalité de leurs albumines, dans le but d'éviter les réactions sériques.

Les sérums ainsi préparés portent les noms de « sérums purifiés », ou « sérums désalbuminés ».

Avant que d'étudier quelques-uns de ces procédés employés à cet effet, nous allons essayer de nous faire une opinion de leur valeur, à la lecture des travaux ou des observations publiés par ceux qui les utilisèrent systématiquement.

Mlle J.-M. Dubreuil, dans sa thèse (Paris, 1925), a étudié les sérums désalbuminés, et pense que les sérums privés de leurs albumines perdent de leurs propriétés toxiques. Les sérums sont purifiés par la précipitation des matières protéiques, et l'on arrive ainsi à les débarrasser d'environ 50 p. 100 des albumines. « Les sérums purifiés, dit-elle, introduits dans l'organisme, s'y dissolvent très lentement par fractions, et ainsi se trouve réalisé le procédé des vaccinations subintrantes instauré par Besredka.

» Plus un sérum est épuré, moins il apparaît être toxique. Et, au point de vue expérimental, sa valeur thérapeutique semble être identique. » (*Loc. cit.*). En réalité, on a contesté cette opinion, et si, dans les cas où ils sont utilisés à titre préventif, les sérums désalbuminés donnent de bons résultats, dans les cas où il sont employés à doses curatives, il semble que les quantités nécessaires pour arriver au même résultat thérapeutique soient supérieures avec les sérums

purifiés que non purifiés (opinion de Cassout, Minet, dans le traitement de la diphtérie). Nous nous demandons s'il n'y a pas là un cercle vicieux et si l'introduction de doses aussi massives de sérum désalbuminé est préférable à des doses moindres de sérum non désalbuminé.

Janvier, dans sa thèse (Paris, 1926), fait une étude comparative des résultats obtenus dans la prévention de la maladie sérique avec le sérum désalbuminé et le non désalbuminé. Il opine très nettement en faveur des sérums désalbuminés, qui lui donnèrent 1,3 p. 100 d'accidents sériques, alors que sur les témoins qui reçurent du sérum non désalbuminé il observa 15 à 21 p. 100 d'accidents sériques.

Quant au traitement curatif, les résultats furent moins encourageants, puisqu'il obtint avec les sérums désalbuminés 35 p. 100 des cas avec accidents sériques, et avec les sérums non désalbuminés, de 35 à 70 p. 100.

Il conclut à la supériorité manifeste des sérums désalbuminés, car, s'ils donnent des réactions, celles-ci sont de simples incidents thérapeutiques (caractère éphémère et bénin des troubles, fièvre qui demeure toujours très modérée, guérison spontanée et rapide).

Pour lui, d'ailleurs, les résultats thérapeutiques sont aussi favorables avec les sérums désalbuminés qu'avec les sérums normaux, comme le prouvent les cas de diphtérie maligne qu'il eut occasion de traiter.

Nous avons vu précédemment que ce n'était pas là une opinion universellement admise.

Comby et Netter, à la Société médicale des hôpitaux de Paris (1926), forts de leur expérience, pensent que, lorsqu'il s'agit de la simple séro-prophylaxie de la diphtérie, le sérum désalbuminé leur a toujours donné des résultats satisfaisants, et dans son efficacité et dans l'absence des manifestations sériques. « Quand il est utilisé à titre curatif, il expose, disent-ils, aux mêmes accidents. » Netter argue que la quantité de substance protéique ne doit pas entrer en ligne de compte, puisque les accidents sériques se produisent avec

des quantités même minimes d'albumine. Il donne comme exemple les injections thérapeutiques de pus stérilisé de cheval, qui, non lavé, débarrassé du sérum et émulsionné dans l'eau salée, provoque des accidents sériques, cependant que la quantité d'albumine introduite est essentiellement minime. Pour cet auteur, le sérum désalbuminé n'a pas vaincu les accidents sériques.

Lesné et Martin, dans leur rapport à la Société médicale des hôpitaux de Paris (3 mai 1927), ont utilisé à titre prophylactique un sérum désalbuminé de l'Institut Pasteur dans la prévention des accidents sériques. Ils n'ont pas observé, sur 125 sujets injectés ayant reçu 1.000 unités antitoxiques, d'accidents sériques.

Ils concluent à l'efficacité de celui-ci et à l'utilité d'avoir des sérums désalbuminés, mais ils ajoutent cette restriction, qui semble garder toute sa valeur, que, lorsqu'il s'agit de l'employer à titre curatif, les doses à utiliser doivent être supérieures à celles des sérums non désalbuminés.

O. Ornstein, dans une note du *Paris médical* (1927), souligne, d'après les études expérimentales, que le sérum non purifié s'élimine moins vite de l'organisme que les sérums purifiés. Il confirme les travaux de Franssen, c'est-à-dire que leurs effets sont moins actifs. Ceci semble avoir une valeur critique assez importante dans l'emploi du sérum tant à titre préventif que curatif.

J. Tourneux n'abonde pas dans ce sens, et signale également des accidents sériques après usage de sérums purifiés; de même Leorat, dans le traitement de la diphtérie, eut un pourcentage encore élevé d'accidents après usage de sérum purifié.

Em. Aubertin, dans son article sur la sérothérapie et ses accidents de la pratique médico-chirurgicale, conclut que les sérums purifiés sont susceptibles de donner moins d'accidents sériques en raison de la quantité beaucoup moindre d'albumines hétérogènes qu'ils contiennent; ils sont surtout indiqués lorsqu'on les emploie à titre préventif

« A titre curatif, si l'on doit les employer à des doses élevées, leurs avantages sont moins sensibles, car il semble que les accidents sériques ne soient fonction de l'hétérogénéité et de la dose des albumines étrangères injectées que jusqu'à une certaine limite, au delà de laquelle ils n'augmentent ni de fréquence, ni de gravité. »

Ces résultats, conformes à ceux observés en clinique, sont, à l'heure actuelle, à peu près universellement adoptés.

Chantriot, dans un récent article de la *Presse médicale* (1931), étudiant la nature biologique de la maladie sérique, pense que l'usage de sérum purifié « n'a modifié que peu » les accidents sériques.

De cette étude, nous pouvons conclure que :

1° les sérums épurés mettent plus souvent à l'abri des chocs sériques que les sérums normaux;

2° l'absence de ces accidents a surtout été constatée quand on les utilise à faible dose (séro-prévention du tétanos, de la diphtérie, etc.);

3° leur pouvoir curatif apparaît être moindre que celui de sérums normaux, en raison de leur dissolution plus rapide dans l'organisme, qu'ils maintiennent de ce fait moins longtemps sous l'empreinte sérique.

Quant aux procédés utilisés pour purifier les sérums, nous ne pouvons guère les passer tous en revue. Nous citerons ceux qui semblent avoir été le plus souvent employés, encore que nous ne tenions cette notion d'après le résultat de nos lectures.

Besredka (Académie des sciences, 8 juin 1920), rappelant ses travaux sur les propriétés qu'ont les sérums de s'insolubiliser sans que leurs propriétés antitoxiques ne soient atteintes (*Compte rendu de la Société de biologie*, avril 1920), essaya un nouveau mode d'épuration des sérums par ce procédé :

« En dissolvant une partie de sérum sec dans deux parties d'eau physiologique, on obtient, après chauffage au bain-marie à 57 ou 58 degrés et dessiccation consécutive, un

sérum qui, malgré son apparence normale, n'est plus soluble dans l'eau.

» Ce sérum, qui conserve ses propriétés spécifiques, offre l'avantage d'être bien supporté par les animaux en état d'anaphylaxie. Dans leur trachée, par exemple, on peut leur injecter des doses considérables : autant qu'il peut en être supporté sans apparition de troubles respiratoires. L'injection endoveineuse est dangereuse du fait de la formation possible d'embolies.

» Lorsqu'on laisse au repos une émulsion de ce sérum dans l'eau, il se forme deux couches : une inférieure, contenant les matières albuminoïdes, l'autre liquide, limpide et presque incolore. 0,5 de sérum insolubilisé étant mis en présence en suspension de 10 cm^3 d'eau, on peut séparer, après vingt-quatre heures, 6 cm^3 de liquide limpide, qui, évaporé dans le vide, donne un résidu égal à la dixième partie environ du sérum qu'on a introduit. Le sérum total est peu anaphylactisant, et sa partie liquide, pauvre en protéines, l'est encore bien moins. Or, cette partie liquide contient à un haut degré les propriétés antitoxiques, et il semble que la plus grande partie de l'antitoxine ait diffusé dans la couche. Ce sérum ainsi préparé et épuré par la coagulation ne détermine plus de choc chez le cobaye anaphylactisé. »

P. Sédeillan et Loiseleur (Société de biologie de Lyon, 1926) recommandent le procédé suivant pour obtenir du sérum fortement désalbuminé (sérum antitoxique) :

« Dans un sérum acidifié à pH 4,7, on réalise une précipitation fractionnée des protides avec des concentrations de NaCl convenable ». On peut séparer une fraction qui renferme la majeure partie de l'antitoxine quand on a enlevé les lipoïdes du sérum par agitation avec 5 p. 100 d'un mélange d'éther et de chloroforme, la précipitation est obtenue avec des quantités plus faibles de NaCl. L'antitoxine sera précipitée, par exemple, entre les concentrations de 10 à 18 p. 100. De la teneur variable en lipoïdes dépend la concentration en NaCl nécessaire pour faire floculer les protides. Pour 5 cm^3

de sérum antidiphtérique, la précipitation de l'anatoxine commençait soit à 18 p. 100, soit à 21 p. 100, à 25 p. 100; elle entraînait au moins les deux tiers de la substance active.

Pour concentrer et purifier le sérum, il faut entraîner à pH 4,7 les protides par la quantité de NaCl qui précipite la totalité de l'antitoxine. Centrifuger trente minutes. Mesurer le liquide clair qui contient toute la sérine et le remplacer par de l'eau; le coagulum se redissout. On le traite par 5 p. 100 d'éther-chloroforme; on centrifuge, on évapore le liquide aqueux plus ou moins laiteux et on le ramène à la concentration en NaCl initialement employé. Le culot recueilli par une nouvelle centrifugation renferme l'antitoxine. On le lave deux fois à l'eau, ce qui enlève le NaCl sans dissoudre sensiblement d'antitoxine, puis on le met en solution. A pouvoir immunisant égal, ce sérum a perdu 56 p. 100 de matières albuminoïdes.

Ramon, dans une note parue dans la *Presse médicale* en 1926, reprend la question de la purification des sérums. Il critique les méthodes générales de purification habituelles par le sulfate d'ammoniaque (Pick et Gibson), par le sulfate de soude (Brunner et Bauzhal), par le sulfate de magnésie (Atkinson et Brodie) :

« Toutes ces méthodes, dit-il, ne visent qu'à précipiter l'euglobuline, qui n'est qu'une partie de la séro-globuline. De même, les méthodes de précipitation pratiquées par Ruppel par l'osmose électrique, celles de l'ultra-filtration de Henseval, celle de la dessiccation et coagulation de Besredka, le procédé à l'éther de Piettre, tous ces procédés, s'ils éliminent une grosse partie de l'albumine, en laissent quelques petites quantités, et l'on sait que les accidents ne sont pas le résultat de la quantité d'albumine qui est contenue dans le sérum; c'est plus une question qualitative que quantitative, car c'est leur qualité d'albumine hétérogène qui les rend nocives pour l'organisme humain.

» Le mieux est donc, après extraction, de traiter les albumines par des agents physiques ou chimiques qui soient sus-

ceptibles d'en modifier la qualité et d'en effacer « leur cachet d'espèce. »

Il conclut, comme tous les autres, à l'efficacité de ces sérums à titre préventif, mais à leur moindre valeur quand on en use dans un but thérapeutique.

Savino, à la Société de biologie (1932), estime que les sérums désalbuminés sont susceptibles d'atténuer les chocs sériques, à la condition que leur *épuration* soit satisfaisante.

Voici ce que dit Savino dans son rapport (*Purification des sérums antitoxiques pour éviter le choc sérique* [*Compte rendu de la Société de biologie* du 11 juillet 1932, p. 827]) : « L'injection endoveineuse de sérum de cheval chez l'homme produit des troubles que l'on englobe sous le nom général de choc sérique. Après quinze à quarante-cinq minutes, le choc survient, et dure dix à quinze minutes, avec élévation thermique brusque de 2 à 5 degrés, courbature, sueurs profuses, vaso-dilatation périphérique, tachycardie, quelquefois des troubles psychiques, augmentation puis diminution de la coagulabilité du sang. »

Selon Kyes (*Journ. of Immunol*, 1927, t. 14, p. 123), il suffit de 0 cm³ 5 de sérum pour produire presque invariablement le choc chez l'homme. Pour éviter les accidents, on conseille de pousser lentement les injections endo-veineuses (Park, *Journ. of Immunol*, 1924, t. 9, p. 17).

Felton (*Journ. Infect. Dis.*, 1930, t. 43, p. 543; *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1930, t. 94, p. 1893) considère ces symptômes comme liés à des lipoïdes et des substances phosphorées du sérum, précipitables en portant, par exemple, le sérum antipneumococcique à pH 4,7 en présence de nitrate de sodium. Cependant, le sérum antipneumococcique que nous avons préparé en éliminant ces substances par son procédé produit toujours des chocs sériques

Pour éviter le choc, nous avons purifié les sérums. Les globulines sont préparées selon Sordelli et Ferrari (technique inédite) pour concentrer le sérum. A 1 volume de sérum on ajoute 1/2 volume d'eau et du sulfate de soude jusqu'à con-

centration de 22 p. 100 de sel anhydre (soit, pour 1 litre de sérum dilué, 700 grammes de sulfate de soude cristallisé). On chauffe à 45 degrés pendant quinze minutes en agitant; on filtre, sur papier plié, à l'étuve à 40 degrés; on lave avec du sulfate sodique à 22 p. 100 à 40 degrés sur le même filtre; on laisse au repos douze heures. On exprime les papiers-filtres, on lave avec de l'eau pour dissoudre le précipité et l'on soumet le tout à la presse dans de la toile; tous les liquides sont réunis. A 0 degré, en quelques jours, le sulfate de soude cristallise, le liquide surnageant contient les antitoxines. On sépare les cristaux par filtration sur toile. Les cristaux sont dissous dans de l'eau jusqu'à 22 p. 100 de sel anhydre; on précipite ainsi la globuline englobée, laquelle est traitée comme précédemment.

La totalité des globulines est ainsi obtenue en une solution aqueuse qui contient 1 p. 100 de sulfate de soude. On dialyse en chambre froide sur celotix ou cellophane en présence d'eau distillée, jusqu'à ce que celle-ci n'entraîne plus de sulfates, ce qui est obtenu après quelques jours; il est convenable d'ajouter du chloroforme au sérum qui dialyse pour empêcher l'altération microbienne accidentelle. A la solution des globulines on ajoute du nitrate de soude jusqu'à une concentration de 0,4 p. 100 et l'on porte à pH 4,7 par addition acétique normal; ainsi précipitent des lipoïdes, des substances phosphorées, du cholestérol et très peu d'antitoxine; on sépare le précipité avec la supercentrifugeuse Sharpless. 100 litres de sérum fournissent 250 grammes de ce précipité.

Le liquide obtenu contient toute l'antitoxine; on le porte à pH 6,6 ou 6,8 avec NaOH 0,1 normal, avec du rouge de phénol comme indicateur, puis on dilue dans 10 fois son volume d'eau distillée saturée d'anhydride carbonique. On laisse une nuit au repos à la chambre froide, on décante le liquide; le précipité est séparé à la supercentrifugeuse Sharpless. Le précipité contient 0,5 p. 100 des antitoxines, que l'on perd. Du liquide clair surnageant on précipite les globulines avec du sulfate de soude à 22 p. 100. Le liquide obtenu

après leur redissolution et la cristallisation du sel est filtré sur bougie Berkefeld.

On obtient ainsi un sérum clair qui se trouble rarement et qui contient 12-14 p. 100 de protéines et 8.000 unités antitoxiques par gramme de protéine pour les sérums antidiphtérique ou antitétanique. Elles sont constituées par de la pseudo-globuline et l'englobuline solubles après dilution à 1 p. 100 dans l'eau distillée saturée de CO^2.

Des sérums ainsi préparés ont été employés, par voie endoveineuse, dans 6 cas de tétanos et 1 cas de scarlatine, à la dose de 70 cm^3, quelquefois 100 cm^3. Chez un tétanique, nous injectâmes 450.000 unités de sérum antitétanique, soit 560cm^3 de sérum en cinq jours. Nous n'avons jamais eu de phénomènes alarmants de choc sérique; quelquefois il y eut une faible augmentation de la température, de la fréquence du pouls et de la respiration. Ces résultats contrastent avec ceux que donne le sérum antipneumococcique, qui contient les englobulines et qui provoque des chocs très intenses.

Nous n'avons, certes, aucune compétence pour juger de la valeur des différents procédés de purification, et nous ne saurions dire si le procédé de Savino est supérieur aux autres. Toutefois, les résultats qu'il fournit ne nous paraissent pas particulièrement démonstratifs.

A deux reprises, en 1931, dans le service de notre Maître M. le Professeur Sabrazès, dont nous étions l'interne, nous avons eu à traiter des malades avec des doses particulièrement importantes de sérum.

Dans un cas, il s'agissait d'un tétanique qui reçut un total de 780 cm^3 de sérum, et qui ne présenta pas le moindre accident sérique (sérum antitétanique de l'Institut Pasteur).

Dans l'autre cas, il s'agissait d'un malade atteint de méningite cérébro-spinale à méningoccoque B avec arthrite suppurée du genou qui reçut 840 cm^3 de sérum, 300 cm^3 de sérum antiméningococcique polyvalent, plus 20 cm^3 de sérum antipneumococcique, plus 560 cm^3 de sérum antiméningococ-

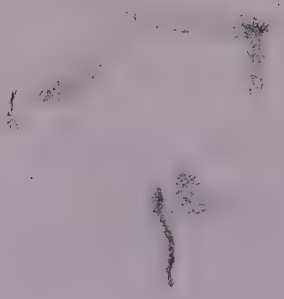
cique B. Ce malade ne présenta pas davantage d'accidents sériques.

En 1933, dans le service de M. le Professeur Mauriac, une tétanique reçut, sans dommage, 540 cm^3 de sérum antitétanique.

La question de l'absence de réaction d'un sujet à des doses très élevées de sérum semble plus juger de la « résistance » de ce sujet que de la qualité du sérum.

V

LES MÉTHODES BIOLOGIQUES DE PRÉVENTION ET DE TRAITEMENT DES ACCIDENTS POST SÉROTHÉRAPIQUES



LES METHODES BIOLOGIQUES DE PREVENTION ET DE TRAITEMENT DES ACCIDENTS POSTSEROTHERAPIQUES

Nous aurons en vue dans ce présent chapitre les méthodes biologiques préconisées dans la prévention ou le traitement des accidents postsérothérapiques.

Nous verrons que le nombre de ces méthodes est relativement considérable, et surtout que, pour une même méthode, tous ceux qui l'ont employée ne sont pas arrivés à des résultats superposables. Tel pense, par exemple, que l'adjonction de sérum de bœuf aux différents sérums thérapeutiques est susceptible d'en atténuer la toxicité, alors que tel autre place au premier rang des sérums toxiques le sérum de bœuf. Tel pense que la réaction intradermique est un test suffisant pour apprécier la sensibilité d'un sujet donné à l'égard d'un sérum donné, alors qu'un autre estime que cette seule manœuvre peut déterminer un état de sensibilité. Ne pouvant adopter de plan logique pour l'exposé de ces différentes méthodes, nous avons autant que possible essayé de les mentionner dans leur ordre d'apparition. Nous les exposerons donc en restant aussi fidèle qu'il se peut à la pensée de ceux qui les ont introduites, essayant d'en discuter les applications et les résultats en nous basant sur ce qu'il nous fut donné d'observer en appliquant les techniques préconisées par leurs auteurs.

Ces différentes méthodes s'adressent essentiellement à la prophylaxie de la maladie sérique, c'est-à-dire au traitement des accidents tardifs. En effet, pour ce qui est des accidents immédiats, la méthode de Besredka est un moyen suffisamment sûr et pratique pour être universellement adoptée. Elle prévient sans doute les accidents immédiats, mais n'est pas suffisante pour mettre à l'abri des accidents tardifs.

La méthode de Besredka et les méthodes similaires.

Celle-ci est basée sur des arguments expérimentaux. L'idée directrice est fondée sur un fait en apparence paradoxal. Un cobaye anaphylactisé au sérum de cheval, c'est-à-dire ayant reçu une injection préparante, et chez lequel un délai d'incubation d'au moins douze jours est observé, est capable, après avoir reçu une dose non mortelle de sérum auquel il est anaphylactisé, de recevoir, très peu de temps après, une ou deux doses mortelles. En d'autres termes, dit Besredka, en admettant que le sérum fût un poison (ce qui est démontré faux), ce poison, injecté à des doses non mortelles, préserve l'animal contre une dose sûrement mortelle de ce même poison lorsque celui-ci est injecté une ou deux heures après. En d'autres termes encore, l'addition de deux doses de ce poison, dont une au moins est mortelle, *faite à une ou deux heures* d'intervalle, annihile toute l'action nocive de ce poison. Besredka compare ce phénomène en apparence étrange à un phénomène physique du même ordre.

Si, dans un ballon contenant une grande quantité d'acide sulfurique, on ajoute de l'eau, si celle-ci est versée en quantité abondante d'emblée, il se produit un choc ou décharge explosive avec dégagement de chaleur, résultat de la chaleur d'hydratation de l'acide sulfurique.

Si, au contraire, on verse l'eau par petites quantités, même à doses progressivement croissantes, on arrive, au prix d'une série de chocs insignifiants, à désensibiliser ou à décharger

l'acide en peu de temps, tant et si bien que, dans la suite, on peut verser toute l'eau voulue sans risque d'accidents.

En dehors de cette comparaison, sans doute très judicieuse, Besredka a donné du fait une démonstration expérimentale.

Un cobaye est anaphylactisé au sérum de cheval. On lui injecte 1/20 de cm^3, ce qui est une dose vingt fois inférieure à la dose déchaînante mortelle; le cobaye supporte l'injection sans accuser le moindre trouble. Il commence dans ces conditions à s' « antianaphylactiser », si bien que, quelques heures plus tard, on peut lui injecter une ou deux doses sûrement mortelles (pour les témoins) sans qu'il présente le moindre trouble. La petite dose de 1/20 de cm^3, dit Besredka, a fait office de « vaccin antianaphylactique ».

Si, au lieu d'une simple vaccination anaphylactique, on en pratique plusieurs successivement, le cobaye sera à même de recevoir non plus une ou deux doses mortelles, mais plus encore.

Il faut pratiquer les injections successives à doses croissantes de façon à créer un état d'antianaphylaxie d'une solidité remarquable; en augmentant les doses et en les rapprochant par des intervalles de plus en plus réduits, on arrive à faire supporter aux cobayes, sans que ceux-ci soient incommodés, des doses non plus une ou deux fois supérieures, mais quarante ou cinquante fois mortelles.

Les résultats de cette méthode sont également valables en matière d'anaphylaxie passive.

Pratiquement, cette méthode, transplantée en clinique, impose la ligne de conduite suivante :

1° La désensibilisation est obtenue dans des temps variables, suivant le mode d'introduction de la vaccination antianaphylactique. Il faut trois à quatre heures pour l'obtenir par la voie sous-cutanée et une heure à une heure et demie pour l'obtenir par la voie intrarachidienne et dix minutes pour l'obtenir par la voie intraveineuse.

C'est à cette voie, du reste, que Besredka donne la préférence.

2° Aussitôt l'antianaphylaxie obtenue, on peut injecter une dose très importante de sérum par n'importe quelle voie. Dans ces conditions, on ne fait courir aucun danger au sujet.

3° Quel que soit le degré d'hypersensibilité du sujet avant la vaccination, on peut être sûr que cette méthode le met à l'abri de « tous accidents » après introduction en un point quelconque de son organisme de sérum. Besredka donne de son procédé une explication pathogénique.

L'effet anaphylactique n'étant dû qu'à la présence d'anticorps spécifiques ou sensibilisines, il est nécessaire qu'il s'opère une neutralisation. La neutralisation des anticorps anaphylactiques se fait par une série d'injections vaccinantes d'antigène « et, sensibilisé de la sorte, le sujet acquiert ainsi l'immunité antianaphylactique qui est le propre de tout sujet normal ».

Il ne faut pas d'ailleurs, lors de ces vaccinations, suivant le procédé de Besredka, injecter trop d'antigène, la dose étant réglée par ce qu'il appelle « la dose pré-critique ». C'est celle qui s'objective chez l'homme par une rougeur du visage qui dure quelque minutes et un léger état d'anxiété. A partir de ce moment, le sujet est désensibilisé et peut recevoir les doses utiles complémentaires de sérum.

Les vaccinations successives produisent une série de chocs légers dont la « sommation » n'est pas nuisible à l'organisme, mais, au contraire, arrive à le désensibiliser.

Il ne faut pas que le mélange antigène et anticorps se passe brutalement *in vivo*, sans quoi il résulte les troubles de l'anaphylaxie.

Cette méthode a amplement fait ses preuves à l'heure actuelle, et, procédant suivant cette technique, on peut dire que, dans la règle, sa pratique est arrivée à mettre à l'abri des accidents brutaux de l'injection. Les accidents graves immédiats, ceux dont le mécanisme paraît se superposer à celui de l'anaphylaxie expérimentale, ne sont aujourd'hui plus connus, et ce, grâce à la méthode de Besredka. Nous ver-

rons ultérieurement que cette méthode ne prévient pas les accidents tardifs.

Cependant, même en ce qui concerne cette méthode, on a signalé des accidents immédiats.

Guido Vernoni (*Revista di clinica peditria*, 1917), dans une très importante et complète monographie, réservée à la pathogénie des accidents sériques, à l'étude clinique de ceux-ci, pense que « toutes les différentes méthodes employées ne sont pas suffisantes pour éviter les accidents et les dangers immédiats de l'anaphylaxie ».

Jacques Mairesse et J. Regnier rapportent l'observation d'une réinjection six jours après une primo injection de sérum antigangréneux, dans laquelle, bien qu'ayant employé la méthode de Besredka, ils eurent un accident mortel. Toutefois, les auteurs ajoutent une réserve, disant qu'il est possible que l'intervalle entre les injections n'ait pas été suffisant pour assurer l'état de désensibilisation, et par là même éviter les accidents qu'ils observèrent.

Drouet, dans sa thèse (Paris, 1919), pense que le procédé de Besredka ne met pas le sujet à l'abri des accidents tardifs, ni même du choc anaphylactique immédiat. Il rapporte sur ce point l'observation de M. Bloch et Hébert (*Archives de médecine militaire*, 1918), qui observèrent de la pâleur, des vomissements, une sensation de contriction thoracique et abdominale, une chute subite de la tension artérielle, une accélération du pouls et l'apparition instantanée d'une urticaire géante et généralisée. Il cite également l'observation de Mairesse et Régnier que nous avons rapportée. Péhu et Paul Durand (*Annales de médecine*, 1920) rapportent également deux cas où, malgré les précautions prises, des accidents immédiats se produisirent, non pas lors de l'injection préparante, ni lors de l'introduction de la dose complémentaire, mais lors de la deuxième injection vaccinante. Pour ces auteurs, ces faits constituent un argument en faveur de la nature non anaphylactique de la maladie sérique, qui s'oppose aux accidents

immédiats, qui, eux, ressortissent nettement de l'anaphylaxie. On sait que c'est là un chapitre très controversé malgré les tentatives très séduisantes d'explications données par de Lavergne [1] (*Presse médicale*, 1927).

Disons, en passant, que ces faits nous paraissent contestables, car, avec M. le Docteur Pauzat, ayant pris, quelques jours avant l'injection de sérum chez des chiens, le soin de raser entièrement ceux-ci, nous avons pu observer dans les délais habituels des manifestations sériques se traduisant par un érythème important, une élévation thermique, le tout évoluant en deux ou trois jours pour disparaître sans laisser de traces. Toujours est-il que de Lavergne pense qu'en matière d'accidents postsérothérapiques, il faut être uniciste, et estime que la maladie sérique qu'il oppose aux accidents immédiats ressortit à la pathogénie du choc anaphylactique. Après l'injection de sérum et un délai de dix jours, le sujet est sensibilisé, et c'est à ce moment que, n'ayant pas résorbé tout son sérum, les fractions restantes dans l'organisme jouent le rôle d'injection déchaînante. En effet, l'injection de sérum, bien qu'étant une injection d'albumine, n'augmente pas l'excrétion de l'azote total urinaire. Lorsqu'apparaît le médaillon érythémateux au niveau de l'injection, cela prouve que la sensibilisation existe toujours à l'endroit où le sérum fut injecté.

Si enfin, au moment où apparaissent les accidents, c'est-à-dire quand l'organisme a été sensibilisé, on injecte les plus petites traces de sérum, on remarque que toute pénétration nouvelle de sérum n'est pas indifférente à l'organisme. De tous ces arguments, de Lavergne conclut à l'unicité et des accidents immédiats et des accidents tardifs comme relevant d'une seule et même pathogénie anaphylactique.

Il ne nous appartient pas, dans le cadre de cette étude,

---

(1) V. de Lavergne oppose les accidents immédiats, qui sont ceux de l'anaphylaxie expérimentale, à la maladie sérique, qui ne peut être reproduite sur l'animal et qui, classiquement, survient lors d'une primo injection après un délai de douze à quinze jours.

de prendre parti, mais nous ferons remarquer que ce délai de sensibilisation, qui est une condition inéluctable de la production de l'anaphylaxie, n'est souvent pas réalisé dans la production des accidents sériques, qui sont souvent (et les statistiques modernes en font foi) plus précoces que cette durée d'incubation, qui est d'environ dix à douze jours.

D'autres accidents immédiats furent signalés, malgré l'emploi de la méthode de Besredka, par Mackenzie dans ses différents travaux sur la prévention de la maladie sérique.

Nous-même, dans trois cas, eûmes quelques inquiétudes, bien que n'ayant jamais observé que des « incidents thérapeutiques » plutôt que des accidents immédiats graves.

Dans un cas, dès la deuxième injection vaccinante faite avec 1 cm³ 5 de sérum antitétanique, le malade accusa une épigastralgie intense, bientôt suivie de vomissements alimentaires et bilieux. La face fut congestionnée, les muqueuses hyperémiées, et le malade présenta à la fin de ces troubles, qui durèrent quinze minutes environ, une diaphorèse intense.

La médication adrénalinique par voie sous-cutanée amena la rétrocession complète des troubles qui ne réapparurent pas lors de l'injection de la dose complémentaire.

Le deuxième cas nous permit d'observer une céphalée brutale avec sensation vertigineuse qui persista quelques minutes, qui rétrocéda spontanément, mais qui laissa au sujet une légère hébétude.

Le troisième cas a trait à un asthmatique d'ancienne date qui, lors de la première injection vaccinante de 1/2 cm³ par voie sous-cutanée, présenta une sensation de constriction pharyngée suivie de dyspnée. On fit au malade une injection de 1 milligramme d'adrénaline, et tout rentra dans l'ordre. On sait la susceptibilité très spéciale qu'ont les sujets atteints de troubles colloïdo-clasiques (urticariens, asthmatiques, etc.) aux injections de sérum.

Comme on le voit, ce ne furent jamais des accidents paroxystiques qu'il nous fut donné d'observer, mais de sim-

ples incidents thérapeutiques. Les observations de Vernoni, celles de Mairesse et Régnier, celles de Mackenzie, Bloch et Hubert, ne paraissent cependant pas enlever à la méthode de Besredka toute sa valeur, et son emploi universel et constant est sans conteste le meilleur garant de son efficacité habituelle.

Louis Martin et Darré ont légèrement modifié cette technique en injectant d'emblée au sujet, *très lentement*, 5 cm³ de sérum. Si le sujet présente des troubles, il faut arrêter l'injection; dans le cas contraire, une demi-heure après on peut impunément injecter la dose totale.

Ces méthodes, pratiquement, évitent la réaction brutalement grave, mais ne paraissent pas suffisantes pour éviter les accidents tardifs, ou manifestations de la maladie sérique. En effet, malgré leur emploi généralisé, on a signalé bien des observations de maladie sérique classique s'étant terminée par la mort des sujets, alors que les principes de Besredka avaient été observés lors de l'injection de sérum (observations de Lian, Lafforgue, Maurichéau-Beauchant, Fagart, Weil, Halle, etc.). Il est vrai que Besredka, quand il la décrivit, n'avait pas en vue les accidents tardifs.

André Jousset (*Monde médical*, 1925) rapporte les résultats de son expérience portant sur 3.000 injections de sérum. Ce sérum est du sérum antituberculeux, et ces injections furent pratiquées environ sur 900 sujets.

Voici la technique qu'il préconise (on sait que les tuberculeux ont une prédisposition très marquée à faire des accidents sériques graves) : Le malade est préparé la veille du jour où il doit recevoir son sérum par un lavement de sérum. La quantité de celui-ci varie, suivant l'âge, de 40 à 100 cm³; ce lavement est toujours bien supporté, même par les sujets hypersensibles.

Le lendemain, après une collation de thé ou de café, on lui fait une injection hypodermique de 0,15 de caféine; vingt à trente minutes après, on lui fait une injection hypodermique de 1/2 cm³ de sérum pur non dilué.

Dans la soirée, si tout va bien, c'est-à-dire si le sujet ne présente rien, ni urticaire, ni malaise, ni œdème au niveau du point de l'injection, on lui injecte 20 cm³ de sérum.

Le complément de la dose est fait le lendemain si le sujet ne présente aucune autre manifestation. Cette méthode, conclut A. Jousset, est simple, ne nécessitant que trois piqûres et met à l'abri des accidents, comme le prouve sa pratique de la sérothérapie.

Nous pouvons cependant objecter à cette méthode qu'elle n'est praticable que chez les sujets que l'on peut avoir assez longtemps à sa disposition, c'est-à-dire aux cas où l'injection de sérum ne revêt pas le caractère d'urgence, ce qui est très souvent le cas.

Rôle des anesthésiques.

Besredka (*Comptes rendus de la Société de biologie*, 1907), expérimentalement, avait essayé de prévenir les effets du choc anaphylactique en utilisant l'action des narcotiques.

Chez des cobayes préparés par une injection sensibilisante, il pratiqua la deuxième injection « déchaînante » quinze jours après, mais il la poussa alors que les animaux étaient sous l'influence de la narcose à l'éther. L'injection était pratiquée aussitôt que les muscles entraient en remarchement, et la voie d'introduction de l'injection déchaînante était la voie sous-dure-mérienne, qui, comme on le sait, est la voie de choix pour produire les accidents de choc. Si la narcose était bonne, conclut Besredka, il n'y avait pas d'accidents de choc, et, au réveil de l'animal, celui-ci ne paraissait pas avoir été incommodé par l'injection déchaînante. La morphine, les extraits d'opium, ne donnèrent pas à Besredka des résultats aussi encourageants, pas plus d'ailleurs que la chloralose ou l'uréthane. Par contre, le chloréthyle se montra très actif, et les animaux expérimentés avec ce mode de narcose ne furent pas incommodés par l'injection déchaînante.

Nous avons recherché ce que pouvaient donner les injections de sérum au cours des interventions chirurgicales où l'anesthésie était une anesthésie à l'éther. Nous n'avons pu nous rendre compte de ce qui se passait que dans quatre cas, ce qui, à la vérité, est une statistique très insuffisante pour reconnaître la valeur de l'anesthésie dans la prévention des accidents postsérothérapiques. Trois des cas se rapportent à la sérothérapie antitétanique et un cas au sérum polyvalent antigangréneux.

Les trois cas de sérothérapie antitétanique (sérum antitétanique de l'Institut Pasteur à la dose de 10 cm^3) nous donnèrent deux fois des accidents sériques développés dans les délais classiques. Le cas de sérothérapie antigangréneuse nous fournit l'occasion d'observer une efflorescence urticarienne d'une intensité particulièrement importante avec un prurit d'une extrême ardeur. Ces quelques faits d'observation ne sont pas ici rapportés comme des objections à la méthode expérimentale de Besredka, mais nous les signalons comme étant inspirés de cette méthode, bien que, dans les cas qui nous intéressent, il se soit agi chaque fois de primo injection et non d'injections faites sur un terrain préparé par une injection sensibilisante.

R. Le Clerc (*Presse médicale*, 1931), envisageant le traitement du tétanos par la méthode de Duffour, c'est-à-dire la sérothérapie associée à l'anesthésie générale par le chloroforme, pense qu'en dehors des qualités de cette méthode pour le traitement proprement dit, celle-ci a l'avantage de mettre le sujet à l'abri des réactions sériques immédiates. Il ne donne de ce fait aucune démonstration, mais il suppose que c'est là un avantage de plus à l'actif de cette méthode. Cet argument est un peu spécieux, car, avant l'introduction de la méthode de Duffour dans le traitement du tétanos, la simple pratique de la méthode de Besredka était suffisante pour éviter les accidents immédiats dans la règle. Quant aux accidents tardifs, nous pouvons affirmer

que, malgré la chloroformisation répétée, tant qu'il est nécessaire de pratiquer des injections de sérum intrarachidiennes, celle-ci est incapable de prévenir la maladie sérique. A deux reprises, dans le service de notre Maître, M. le Professeur Sabrazès, nous eûmes occasion de traiter des tétaniques par la méthode de Duffour, et bien que la plupart des grosses doses injectées à nos malades par les différentes voies fussent injectées pendant la narcose chloroformique, nous pûmes observer deux cas légitimes de maladie sérique. Un malade observé dans le service de M. le Docteur Denis, à l'Hôpital Saint-André, fit également, malgré la méthode de Duffour, une maladie sérique grave fébrile et peut-être encore plus longue qu'à l'ordinaire, du fait qu'à sa réaction sérique s'était surajouté un ictère vraisemblablement chloroformique.

Si donc la narcose s'avère expérimentalement comme un procédé susceptible d'éviter les troubles graves du choc anaphylactique, c'est, sans discussion, un procédé qui ne peut rentrer dans les cadres de l'application courante et qui semble, en cas de réinjections, insuffisant pour prévenir la maladie sérique.

Les doses massives d'emblée favorisent-elles ou au contraire empêchent-elles la production des accidents sériques ?

R. Otto a insisté sur l'avantage qu'il y avait à injecter de fortes doses d'emblée, pensant que celles-ci, moins que les faibles doses, exposaient aux accidents sériques. Il insista sur ce fait que, dans la suite, on confirma qu'au cas de réinjection, tant qu'il subsiste dans l'organisme une grande quantité de sérum, les effets de la réinjection sont toujours moins graves. Les effets, au contraire, se montrent graves quand il ne semble plus rester dans l'organisme que la dose suffisante pour sensibiliser celui-ci à la réinjection. Les réinjections faites peu de temps après les primo injections s'accompagnent d'ordinaire d'un simple « phénomène d'Arthus ». En réalité, il est très difficile de se faire une

opinion exacte sur la valeur des doses injectées dans le déterminisme des accidents sériques. Si on consulte les différentes statistiques établies suivant les différentes époques, on constate que les chiffres donnent un pourcentage bien plus élevé depuis que la pratique des grosses doses s'est introduite en thérapeutique. Les chiffres en matière d'accidents postsérothérapiques dans le traitement de la diphtérie sont passés de 10 à 13 p. 100, à 35 p. 100, puis à 70 p. 100, pour arriver, en 1933, à 97 p. 100 (Netter, Weissembach et Gilbert Dreyfus, Boucart, Achard, Jambon et Balmer). On ne peut accuser seules les doses massives de favoriser l'éclosion de la maladie sérique, mais il est incontestable que l'argument statistique plaide en faveur de ce fait.

J. Comby (*Presse médicale*, 1918) ne partage pas cette opinion, et, conseillant la sérothérapie massive dans le traitement de la diphtérie, il assure que cette technique met plus souvent à l'abri des réactions sériques que les faibles doses faites à titre préventif et qui, selon lui, donnent le plus d'accidents.

A. F. Plique abonde également dans ce sens (*Journal de médecine et de chirurgie pratique*, 1918). Les doses massives d'emblée, en dehors de l'avantage qu'elles confèrent de ne pas exposer les sujets aux dangers des réinjections, sont telles que l'état anaphylactique qu'elles créent paraît plus long à s'établir, et par suite détermine moins que les faibles doses une prédisposition aux accidents. « La période maniable, dit-il, du fait de l'injection massive, se trouve allongée et permet, si besoin est, une réinjection qui expose moins le sujet aux dangers de ces pratiques. » C'est là l'opinion de Schriber, basée sur des observations d'une année de sérothérapie intensive, et celle de Louis Martin, basée sur vingt-cinq ans de pratique sérothérapique.

Comme on peut facilement se rendre compte, par l'exposé rapide de ces résultats contradictoires, « le point » est loin d'être fait sur l'opportunité ou l'inopportunité des fortes

doses. Cela est dû à ce que les statistiques des différents auteurs ne sont pas comparables entre elles, car ce que les uns considèrent comme des accidents est jugé par d'autres comme une réaction qui ne mérite pas d'être mentionnée. Les statistiques ne tiennent pas toujours compte des doses employées, des voies d'introduction de ces doses, des conditions dans lesquelles le sérum a été injecté. Il en découle fatalement des divergences qui font que l'on ne peut avoir d'opinion définitive. Les travaux expérimentaux que nous mentionnerons dans le détail à un chapitre suivant semblent cependant militer en faveur des grosses doses plutôt que des petites doses avec lesquelles on observerait les accidents à la fois les plus fréquents et aussi les plus redoutables (Cf. Les formes polynévritiques de la maladie sérique, par MM. Abadie, Pauly, Bargues et Lévy, *Gazette des sciences médicales de Bordeaux*, 1933).

Emploi du sérum non thérapeutique dans le traitement et la prévention de la maladie sérique.

Ce procédé fut appliqué suivant des techniques différentes. Ce sont elles que nous aurons en vue dans ce chapitre. Les résultats auxquels furent conduits leurs auteurs sont très différents, de sorte que certains procédés méritent d'être retenus alors que nous laisserons dans l'ombre ceux qui paraissent dénués de portée pratique.

Charles Flandin, dans un rapport à la Société médicale des hôpitaux de Paris, insistant sur la fréquence des réactions après usage de petites doses (10 cm^3), dit avoir eu occasion de guérir un cas de maladie sérique à rechute par l'injection de « doses fractionnées et subintrantes de sérum pur de cheval ».

Il s'agissait d'un cas sans doute assez peu courant de maladie sérique à rechute se prolongeant depuis une dizaine de mois. Les traitements habituels (chlorure de calcium, peptones de Witte à 5 p. 100) ne faisaient qu'aggraver ce

cas. Il injecta dès lors des doses infimes de 1/20, puis 1/10 de cm^3 de sérum de cheval normal, et constata, après plusieurs doses, que cette maladie sérique anormalement longue par son évolution et ses manifestations s'amendait progressivement. Le sérum du malade était incapable de transmettre à l'animal l'anaphylaxie passive, il en conclut que cette forme s'apparentait aux manifestations sérotoxiques de la maladie sérique et que les doses subintrantes de sérum de cheval devaient arriver à désensibiliser cet organisme au point d'en améliorer les manifestations morbides.

Louis Martin a utilisé un procédé qui se rapproche assez de celui de Flandin. Il pratiqua, au cours d'accidents sériques, des injections sous-cutanées de petites doses de sérum et obtint de la sorte des améliorations. Celles-ci se manifestaient environ deux heures après, et à l'ordinaire étaient durables.

Ascoli (*Deutsch Med. Woch*) propose de varier l'origine des sérums. De cette façon, des sujets sensibilisés par une première variété de sérum ne le seraient plus si on injectait du sérum d'animaux d'espèces différentes. Quand un sujet aurait été injecté une première fois, dit-il, par du sérum de cheval, on lui injecterait une deuxième fois du sérum de bœuf, et, si une nouvelle intervention sérothérapique était nécessaire, on lui injecterait du sérum de dromadaire. En procédant de la sorte, on mettrait le sujet à l'abri des accidents de la sérothérapie. C'est ce qu'Ascoli appelle le procédé *anallergique*.

On peut tout d'abord objecter à Ascoli que son procédé ne met pas à l'abri des accidents qui surviennent lors d'une primo-injection d'un sérum déterminé. Ensuite, comme le fait judicieusement remarquer Besredka dans son livre sur l'anaphylaxie et l'anti-anaphylaxie, si ce procédé était sûr, sa mise en pratique s'oppose à des difficultés très grandes. Il nécessite pour un même sérum des animaux différents, et il faudrait par ailleurs que ces différents sérums possèdent tous des valeurs antitoxiques comparables entre elles. Si

même cette difficulté pouvait être vaincue, il faudrait, pour éviter les confusions, que chaque personne possédât un livret ou dossier sérique; ce qui pratiquement est impossible.

Si donc ce procédé méritait de retenir l'attention au point de vue théorique, sa mise en œuvre en fait une simple vue de l'esprit. Mais plus encore les expériences de nombreux auteurs montrent que, même réalisées, ces conditions ne sont pas suffisantes. En effet, Arloing (Exposé des titres et travaux scientifiques de F. Arloing, juill. 1919) a entrepris une étude sur les effets des injections et des réinjections de sérum d'origine différente et est arrivé avec P. Durand à la notion de l' « anaphylaxie croisée ». Il s'agissait de sérum antidiphtérique de cheval et de chèvre, et ces auteurs ont conclu de leurs observations que l'anaphylaxie sérique hétérologue existait au même titre que l'anaphylaxie sérique directe ou homologue. Elle impose par conséquent en clinique les mêmes précautions. Pehu et P. Durand ont observé dix cas où ils injectèrent, après du sérum antidiphtérique de cheval, du sérum de veine rénale de chèvre et dans lesquels les accidents sériques apparurent avec une intensité remarquable, démontrant que l'anaphylaxie croisée ou hétérologue existait réellement. Pehu et P. Durand rapportent le cas d'un sujet cité également par Netter, qui reçut successivement du sérum antidiphtérique de cheval, du sérum anticharbonneux de mouton et du sérum antirabique de lapin et qui fit chaque fois des accidents sériques.

Enfin les sérums animaux sont parfois très toxiques par eux-mêmes, comme l'ont montré Slatineanu et Ciucca, qui, dans leur classification, ont mis en tête le sérum de bœuf, contrairement à l'opinion d'Ascoli.

Cette opinion n'est pas celle de J. Penna, Cuenca et Kraus (*Revue de l'Institut bactériologique de Buenos-Ayres*), qui préconisent, au contraire, l'emploi du sérum de bœuf à titre thérapeutique. Ces auteurs critiquent la méthode de Besredka, qui, disent-ils, ne met pas à l'abri des accidents immédiats. D'autre part, ils n'admettent pas la superposi-

tion des faits expérimentaux et cliniques et pensent qu'on ne peut inférer de ceux-ci à ce qui se passe chez l'être humain. Ils rapportent 290 cas d'anthrax et de furoncles traités par des injections de sérum de bœuf qui ne leur donnèrent jamais d'accidents sériques, et 20 cas de fièvre typhoïde légitime qu'ils traitèrent par des injections de sérum de bœuf et qui ne leur donnèrent pas d'accidents sériques.

Ce même sérum de bœuf fut utilisé par ces auteurs pour prévenir les accidents postsérothérapiques. Leurs essais portèrent sur le sérum antidiphtérique et le sérum antitétanique. Jamais, disent-ils, ils n'eurent d'accidents sériques, et il faut voir dans ces résultats une propriété neutralisante du sérum de bœuf vis-à-vis du sérum de cheval. Ces résultats sur l'absence de toxicité du sérum de bœuf ne furent pas confirmés par la majorité des auteurs.

Certains auteurs ont préféré s'adresser au propre sang du sujet atteint d'accidents sériques. C'est le procédé de l'auto-hémothérapie. Il fut préconisé par Didier et Louis Mathieu; cette voie a été suivie surtout par les auteurs américains du sud : Abente, Haedo (*Archives de la Faculté de Montevideo*), par Zerbino, Leunda et Valabregar.

En règle générale, les auteurs remarquent que l'injection *d'auto-sang* agit sur les douleurs et est susceptible de faire retrocéder la plupart des manifestations sériques.

Didier et Louis Mathieu publient une série d'observations où l'injection d'auto-sang en quantité égale à celle de sérum injecté amena une rétrocession rapide des signes de la maladie sérique. Ces tentatives thérapeutiques ont pour base une homologie entre l'amélioration de certaines dermatoses à type prurigineux par l'auto-hémothérapie qui semble influencer favorablement ce symptôme, et les déterminations sériques du type urticarien et prurigineux. La méthode est très simple puisqu'elle ne nécessite qu'une ponction veineuse et l'injection le plus souvent par voie sous-cutanée ou intramusculaire de la quantité de sang prélevée. Il semble, tout compte fait, qu'il soit pour un même résultat thérapeutique

préférable de s'adresser à l'auto-sérothérapie, en raison de quelques accidents signalés après des pratiques auto-hémothérapiques. La résorption de sang total est parfois capable à elle seule de déterminer des accidents qui s'apparentent à la maladie sérique. C'est ainsi que L. Granvier, à la Société médicale des hôpitaux de Lyon, a signalé un cas légitime de maladie sérique à la suite d'un hématome musculaire consécutif à une intervention chirurgicale.

M. Michon, également, à cette même société (1925), a rapporté un cas de maladie sérique classique qui se développa à la suite d'une hystérectomie chez une opérée qui présenta un hématome de la plaie opératoire. Cette malade avait, dit Michon, été antérieurement sensibilisée par des injections de sérum. Plus tard, Michon et Labry (Société médicale des hôpitaux de Lyon, 1927) publièrent un cas curieux de maladie sérique postopératoire récividante, simplement déclenchée par l'acte opératoire.

« Au cours des suites opératoires chez cette malade, vierge de toute sérothérapie antérieure, une première fois ils observèrent un épanchement séro-hématique assez volumineux qui déclencha une maladie sérique. A la suite d'une deuxième intervention chez la même malade, deux ans après, un hématome de la paroi provoqua une maladie sérique non moins légitime. » Cette malade, en concluent Michon et Labry, devait présenter une susceptibilité spéciale vis-à-vis de son propre sang, puisqu'à deux reprises, à la suite d'hématomes, elle présenta des réactions du type sérique.

Gaté, de Lyon, a également observé, avec Nicolas, des accidents sériques à la suite d'injections d'auto-sang.

Garin et Bonnamour ont rapporté également un cas où un hématome postopératoire avait déterminé des accidents sériques.

Malgré ces quelques accidents consécutifs à l'injection d'auto-sang, cette pratique en matière de traitement des accidents sériques semble avoir été jugée assez favorablement. C'est ainsi que Weissenbach, dans son article réservé

aux « meilleurs traitements de la maladie sérique » (*L'Hôpital*, 1927), insiste sur les effets le plus souvent heureux de cette méthode. Il est vrai que, dans ce cas particulier, les auteurs qui en préconisent l'emploi conseillent de prélever le sang au moment où apparaissent les accidents sériques.

Emile Aubertin (*Pratique médico-chirurgicale*, article : « Maladie sérique ») en préconise l'emploi également. Il dit que c'est là une méthode qui donne assez souvent de bons résultats.

Toutefois, certains auteurs, en raison des accidents que nous avons signalés, donnent leur préférence à l'auto-sérothérapie.

Dans une thèse récente, Boursat (thèse Paris, 1934, *Hémonocivité*) rapporte des accidents graves d'intolérance avec perte de connaissance, relâchement des sphincters après injection à un sujet asthmatique de 1 cm³ de son propre sang par voie endoveineuse. Il rapporte également un cas de Moutier et Rachet.

Ces accidents sont exceptionnels, ajoute l'auteur, quand le donneur appartient au groupe IV ou quand il est d'un même groupe que le receveur. Les accidents, s'ils surviennent, tiennent alors plus au fait de « l'intolérance » du sujet qu'au sang injecté.

C. E. Pico (Réunion biologique de Buenos-Ayres, 1922) s'est rallié à cette méthode et a utilisé la voie intraveineuse, qui, pour lui, s'avère comme étant la plus certaine. La voie sous-cutanée, efficace sans doute dans la majeure partie des cas, est cependant incertaine et moins constante dans ses résultats. Voici la technique employée par E. Pico :

On a injecté au malade son propre sérum après avoir prélevé dans les veines 10 cm³ de sang. Le sérum obtenu après coagulation est injecté dans les veines à raison de 1 cm³ toutes les six ou huit heures. Le plus souvent ces injections intraveineuses font très rapidement disparaître et le prurit et les douleurs. La température s'abaisse le plus souvent très brusquement. Cette même méthode fut suivie par Zer-

bino et Juan José Leunda. Ces deux auteurs, dans une importante et très documentée monographie, publiée dans les *Annales de la Faculté de Montevideo* (oct. 1924), estiment que les formes prolongées anormales et graves de la maladie du sérum, qui, à l'ordinaire, sont rebelles à toutes thérapeutiques, sont éminemment justiciables de l'auto-sérothérapie. Ces injections d'auto-sérum peuvent « *sans danger* » être répétées, s'il est nécessaire, et, à l'appui de leur thèse, ils donnent quelques observations de maladie sérique que seule l'auto-sérothérapie arriva à juguler. Nous citons parmi leurs observations une qui nous paraît assez démonstrative :

Elle a trait à un enfant de 3 ans 1/2, qui reçut, pour une plaie contuse, 10 cm³ de sérum antitétanique. L'enfant n'était pas antérieurement sensibilisé au sérum de cheval ni même aux émanations de cheval.

Treize jours après l'injection, se développa une maladie sérique qui prit une forme septicémique (4 hémocultures successives alors que le malade était en pleine pyrexie et faites sur des milieux différents se montrèrent toujours négatives). Cet enfant présenta des troubles cutanés, articulaires, ganglionnaires, pleuro-pulmonaires (épanchement séro-hématique et signes de congestion pulmonaire), cardio-péricardiques, qui se prolongèrent pendant plus de deux mois et qui résistèrent à tous les traitements habituels (chlorures de calcium, pyramidon, salicylate, collobiase de soufre). Seule l'auto-sérothérapie l'améliora. Celle-ci fut faite à la dose de 3,5 cm³ une première fois (le sérum du dit malade était très précipitant vis-à-vis du sérum de cheval). La première injection amena la rétrocession des troubles qu'une deuxième injection de 5 cm³ d'auto-sérum vint confirmer. Pendant la convalescence, la reprise de l'alimentation lactée entraîna une recrudescence de tous les phénomènes (douleurs articulaires, hydarthrose, urticaire et météorisme). Les troubles disparurent dès que le malade s'alimenta avec des fruits, du malt, etc.

Nous reproduisons ci-après les courbes-observations de ce cas et d'un autre qui lui est superposable. Nous attirons ici l'attention sur ce fait que les sérums étaient très précipitants vis-à-vis du sérum antitétanique équin et vis-à-vis du sérum antidiphtérique de même origine.

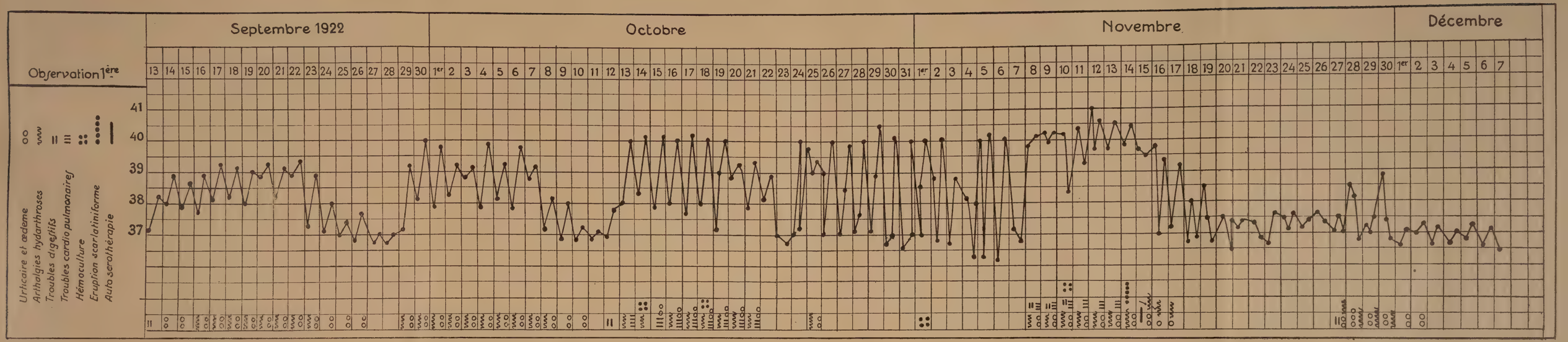
Nous verrons dans un prochain chapitre l'utilité de ces notions.

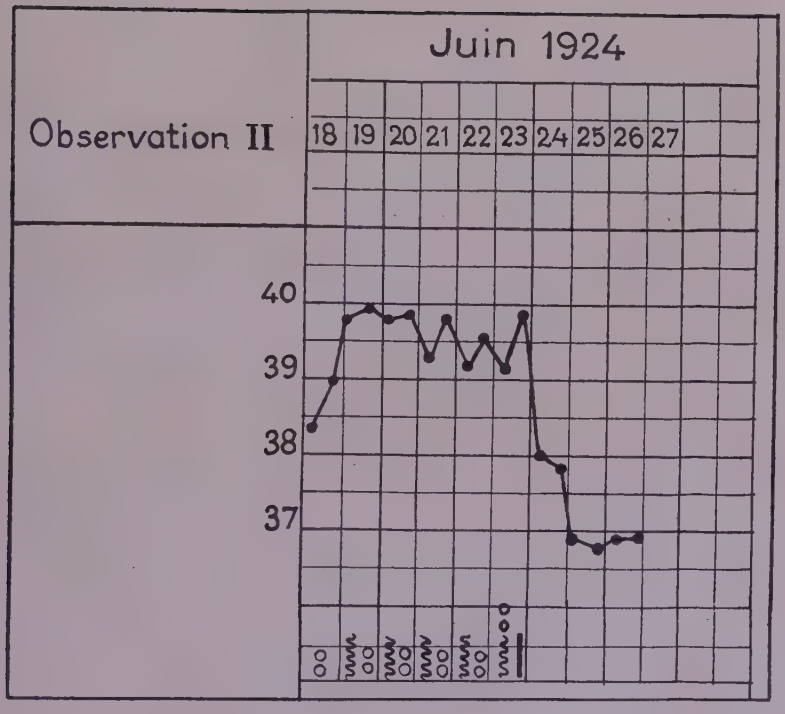
Morgenstern (*Weiner Klin. Woch*) a également publié les heureux résultats qu'il a obtenus avec l'auto-sérothérapie. Il publie trente observations de malades soumis à la sérothérapie antistreptococcique qui firent des accidents sériques et auxquels il injecta de 5 à 10 cm³ d'auto-sérum. Il a semblé à Morgenstern que cette « méthode agissait bien, tant dans les accidents locaux que dans les manifestations générales et dans la durée de la maladie sérique ».

Dans ce même ordre de traitement, nous devons signaler les tentatives de Raymond Mercier (*Presse médicale*, 1930), qui a obtenu de très intéressants résultats de désensibilisation antianaphylactique par « l'auto-lipoïdothérapie ». Cette méthode consiste à injecter à un sujet une émulsion de lipoïdes extraits de son propre sérum. Cette méthode n'a pas été utilisée par son auteur dans le traitement de la maladie sérique, mais dans les désensibilisations d'origine digestive ou cutanée. Peut-être y aurait-il lieu de voir ce qu'elle est susceptible de donner dans la désensibilisation aux sérums thérapeutiques.

Signalons encore dans le cadre de ces méthodes biologiques les recherches de Jauscion, Girard et Martinaud sur « l'auto-urothérapie », c'est-à-dire la réinjection au patient de ses propres urines fraîchement émises, et suffisamment antiseptisées (par adjonction de 1 cm³ d'urine d'une goutte de phénosalyl ou d'alcool iodé à 1/100).

Les doses à injecter sont progressives, en commençant par 1/2, 1, 1 1/2, 2, 3 cm³ à des intervalles de deux à trois jours. On pratique au total une dizaine d'injections. Les doses de 5 cm³ étant les doses limites à injecter.


Observation 1ère
Septembre 1922
Octobre
Novembre
Décembre
Urticaire et œdème
Arthalgies hydarthroses
Troubles digestifs
Troubles cardio pulmonaires
Hémoculture
Eruption scarlatiniforme
Auto sérothérapie
41
40
39
38
37


Observation II
Juin 1924
18 19 20 21 22 23 24 25 26 27
40
39
38
37

« Apte à mithridatiser contre toutes les substances antigènes qu'élimine le rein, capable de réaliser la régulation hormonale d'un organisme », l'auto-ourothérapie trouve ses applications dans les maladies dites de sensibilisation. C'est ainsi que Jauscion rapporte, parmi ses différentes applications, la prévention des accidents sérothérapiques, et, dans trois cas, chez des malades venant de subir des injections abondantes de sérum antitétanique, anticharbonneux et antidiphtérique, « l'auto-ourothérapie aussitôt instituée a totalement empêché l'éclosion des accidents sériques ».

Sans doute, il est difficile de juger d'une méthode sur trois cas heureux; peut-être est-ce là une thérapeutique d'avenir. Toutefois faisons remarquer que la question de l'élimination du sérum et de ses anticorps par l'urine est une question très controversée encore, et que, dès lors, le mécanisme d'action de l'auto-ourothérapie demeure difficile à expliquer.

La dilution des sérums et la prévention de la maladie sérique.

Nous avons par ailleurs signalé les expériences de Ch. Richet Fils, Brodin et Saint-Girons, qui prévinrent le choc sérique en diluant le sérum dans neuf fois son volume de solution chlorurée physiologique. Nous avons vu que ces auteurs donnaient à la solution chlorurée sodique les avantages de leur méthode. Le NaCl aurait, avons nous vu, des propriétés anticlasiques.

Julian-H. Lewis (*Journ. Amer. Med. Assoc.*) utilisa les sérums thérapeutiques dilués dans l'eau physiologique; mais, contrairement aux auteurs précédents, il pense que c'est précisément la dilution du sérum qui prévient la maladie sérique. Mais il faut que le sérum dilué passe tout doucement dans l'organisme et à des doses très fractionnées. Il relia la seringue à injection à une pompe électrique dans laquelle s'opérait le mélange, et la dilution, par conséquent, du sérum à utiliser. Cette pompe possède un réglage tel que la

distribution peut être aussi faible que l'on veut. Le réglage du débit se mesure par minutes. Voici la façon dont il conduisit son expérimentation. Des animaux sont sensibilisés par une injection préparante :

Des chiens, par 10 cm³ de sérum de cheval par voie sous-cutanée;

Des lapins, par 5 cm³ de sérum de cheval, par voie intraveineuse;

Des cobayes par 0,01 cm³ de sérum de cheval par voie intrapéritonéale.

Après une période d'incubation convenable, les animaux témoins sont éprouvés par une injection déchaînante. Il en résulte la mort de ces animaux dans les conditions habituelles du choc anaphylactique.

Dans toute la série des autres expériences, Lewis a pris comme critère la chute de la tension artérielle. Celle-ci fut enregistrée graphiquement par le kymographe. Les chiens furent anesthésiés à l'éther et par injection de morphine, et le manomètre à prise de tension artérielle était relié par une canule à la carotide des animaux en expérience. L'injection déchaînante était poussée à la saphène. L'injection de 5 cm³ de sérum non dilué, poussée dans ces conditions, provoque chez l'animal en expérience une chute de la tension artérielle, un ralentissement systolique et une série de respirations profondes. L'animal meurt en cinquante minutes environ.

Des injections sont alors pratiquées chez d'autres chiens dans les mêmes conditions expérimentales, mais avec des sérums dilués dans l'eau physiologique. Dilution à 1/10, 1/40, 1/100.

La solution au 1/10 est injectée à raison de 0,35 cm³ à la minute. Elle provoque une chute de la tension artérielle. Celle-ci se maintient basse pendant cinq à six heures, mais l'animal dans ces conditions expérimentales ne meurt pas de choc anaphylactique.

Les solutions au 1/40 et au 1/100 à la même vitesse d'intro-

duction non seulement ne tuent pas l'animal, mais encore ne provoquent aucun trouble du côté de la tension artérielle. Bien plus, si, à la fin de l'injection, on lui introduit brutalement par voie endoveineuse une quantité abondante de sérum (5 cm³), cette fois *non dilué*, on note une chute de la tension artérielle, mais les animaux ne meurent pas. Lewis en conclut qu'ils ont été suffisamment désensibilisés pour éviter le choc mortel, mais insuffisamment cependant pour éviter la chute de tension artérielle.

Sur les lapins, Lewis introduisit en huit heures, à raison de 0,3 cm³ de sérum dilué au 1/100, 185 cm³ de solution à des lapins sensibilisés. Il n'obtint aucune manifestation anaphylactique, et ces mêmes lapins éprouvés le lendemain par une injection de 2 cm³ de sérum de cheval non dilué par la voie intraveineuse ne présentèrent encore aucune manifestation d'ordre anaphylactique. Comparativement 1,5 cm³ de sérum donné à un lapin sensibilisé, et n'ayant pas reçu de sérum dilué, réalise un choc anaphylactique aigu. Chez les cobayes, les expériences ne conduisirent pas l'auteur à des résultats intéressants en raison des doses importantes de sérum dilué qu'il faut introduire, et la difficulté que l'on éprouve à le faire chez des animaux de cette taille.

L'auteur conclut que chocs anaphylactiques et chocs sériques peuvent être évités aux animaux si on donne un antigène dilué, même si celui-ci, comme dans les expériences rapportées, est introduit par la voie intraveineuse. Chez l'homme ces résultats peuvent être transposés, et, pour Lewvis, la pratique sérothérapique par voie intraveineuse doit être maintenue à la condition d'introduire un antigène dilué et de l'introduire très lentement, c'est-à-dire avec un appareil dont le débit soit réglé de telle sorte qu'il soit lentement constant.

Nous n'insisterons pas sur les difficultés simplement matérielles que pareille technique nécessite, sur les doses importantes de liquide que l'emploi de doses élevées de sérum entraînerait, mais nous formulerons un certain nombre de critiques aux expériences.

N'oublions pas que les animaux de Lewis étaient sous l'influence de la narcose. Or, nous avons vu, en rapportant ses travaux, Besredka a montré que les anesthésiques pouvaient à eux seuls empêcher la production du choc anaphylactique. De plus, les travaux de Richard Weil, Nicolle Arthus, ont démontré que pour déterminer le choc anaphylactique il faut qu'il y ait un rapport déterminé entre la quantité d'antigène introduite lors de l'injection déchaînante et celle introduite lors de l'injection préparante, et surtout, pour la production du choc anaphylactique, il est nécessaire que, dans la deuxième injection, l'antigène soit rapidement transporté dans l'organisme. Ce procédé de la dilution n'apparaît pas en définitive très différent de celui des vaccinations subintrantes de Besredka. On peut cependant retenir cette notion utile que la voie intraveineuse peut être employée si on prend la précaution de diluer les sérums avant de les injecter.

Les méthodes qui permettent de tater la sensibilité des sujets au sérum.

Bourcart, rapportant la technique suivie au « City hospital de Boston », conseille, avant que d'injecter du sérum, de tâter la susceptibilité des sujets. Il conseille en outre de n'employer que les sérums concentrés, qui, d'après lui, seraient bien moins générateurs d'accidents sériques. (Ces sérums sont tels que seules les globulines subsistent, et cette propriété serait une garantie contre la maladie sérique. Ces faits ne s'accordent pas avec ceux rapportés par Desplanques et Simonet, pour qui au contraire les globulines seraient responsables des accidents alors que les sérines se montreraient inactives dans la production de l'anaphylaxie.)

Pour tâter la susceptibilité des sujets, il est suffisant, selon Bourcart, de leur injecter par voie intradermique, à la face antérieure de l'avant-bras, une dose très faible de 1/20 de cm^3 du sérum à utiliser. On attend de quinze à vingt minutes,

et si l'on a affaire à un sujet sensible ou sensibilisé, on observe rapidement une papule ortiée de 0,5 à 2 centimètres de circonférence autour de laquelle se trouve une zone érythémateuse. Dans le cas contraire, si l'injection intradermique est bien supportée, on ne peut noter, au niveau de l'injection, aucune modification, et dès lors on peut d'emblée injecter toute la dose. Si la réaction s'est montrée positive, on réinjecte alors 1/10 de cm^3. Si rien de nouveau n'apparaît, on injecte 1/4, puis 1/3, puis 1 cm^3. Si toutes ces doses croissantes sont supportées sans encombre, on peut pratiquer sans risque le reste de l'injection. Telle est la technique préconisée par Bourcart qui rapporte la voie suivie par les Américains.

En réalité, ce mode de recherche avait déjà été utilisé en France, et avait fait l'objet d'un rapport très documenté paru dans les *Archives de médecine des enfants* (1913) par Michiels, sous les auspices du Professeur Marfan. Celui-ci, dans un travail plein d'esprit critique, étudia les résultats des réactions intracutanées. Voici les conclusions auxquelles il fut conduit.

Ces réactions furent faites chez des sujets vierges de toute sérothérapie et sur d'autres ayant eu antérieurement des injections de sérum.

« La cutiréaction ou l'intra-dermo-réaction au sérum a pour but de se faire une idée générale de la réaction de l'organisme vis-à-vis d'un agent déterminé en interrogeant seulement un point limité de son territoire cutané. C'est là l'idée de von Pirquet avec la cuti-réaction à la tuberculine, celle d'Ohnacker pour rechercher l'état de sensibilité d'un sujet donné vis-à-vis d'un sérum étranger (1909), de Hamburger et Pollack, de Esch et Sploverini. On se sert d'une seringue de 1 cm^3, munie d'une aiguille très fine à bec effilé, et l'aiguille est enfoncée superficiellement parallèlement au plan de la peau. On la fait avancer jusqu'au moment où son bec est bien recouvert. On injecte alors 0,1 cm^3 de sérum. Tout autour de la piqûre, la peau se distend, et, après quelques

instants, on reconnaît la papule anémiée, qui bientôt sera recouverte d'une auréole rouge. La grandeur de la papule et de l'auréole dépend de la quantité de sérum qui a été introduite. Elle dépend aussi de l'irritabilité cutanée individuelle. On revoit les sujets douze heures après, et on peut juger de la valeur de la réaction.

Durant l'éruption sérique, cette réaction est fréquemment négative, et une réaction négative a toute sa valeur pour éliminer l'idée d'une sensibilisation. Cette réaction négative se rencontre régulièrement :

1° chez les sujets n'ayant pas été soumis antérieurement à la sérothérapie;
2° habituellement avant le cinquième jour qui suit l'injection de sérum;
3° après une longue période, difficile à préciser, écoulée depuis une première injection;
4° fréquemment pendant l'éruption sérique;
5° en tous temps, chez les sujets séro-résistants qui ne manifestent aux sérums aucune sensibilité.

La réaction positive est le témoin de la sensibilisation du sujet; mais toute réaction positive n'implique pas un déclenchement des accidents anaphylactiques au cas supposé de réinjection nécessaire à ce moment.

En effet, la réaction est positive au cinquième jour. Or, malgré la réaction positive à cette date, la réinjection d'une dose massive de sérum n'est, à l'ordinaire, pas suivie de réaction anaphylactique. Cette durée est en effet inférieure à celle de l'incubation anaphylactique.

Le fait de trouver une réaction franchement positive chez un sujet permet d'affirmer que celui-ci a reçu antérieurement du sérum.

Telles sont les conclusions rapportées par Michiels. Il ajoute très justement que cette méthode n'est pas toujours applicable, et cette objection est valable pour la méthode précédemment exposée, car il peut y avoir urgence à injecter

du sérum (diphtérie, méningite cérébro-spinale, etc.), et il peut être impossible de différer de douze heures, temps nécessaire pour juger de l'intradermo-réaction, l'injection salutaire de sérum.

H. Brockman et M. Prokowicz estiment que la détermination de la sensibilité d'une sujet vis-à-vis du sérum se juge mieux quand on pratique l'injection sous-cutanée de 0 cm^3 01 de sérum. Cette petite injection est capable de produire chez les sujets hypersensibles une réaction urticarienne analogue à celle de la maladie sérique. Si au bout de quelques jours on pratique une deuxième injection de sérum dans les mêmes conditions, on peut alors, si le sujet fait une réaction intense, juger de son état de susceptibilité vis-à-vis du sérum et le classer dans une catégorie déterminée. Toutefois William H. Parck pense que l'on doit demeurer très circonspect dans l'interprétation de ces réactions intra et sous-cutanées, et cite des observations de malades qui présentèrent des troubles très graves à la suite d'injections intramusculaires ou sous-cutanées de sérum, alors que les tests faits pour tâter leur susceptibilité vis-à-vis de ces sérums avaient permis de conclure à leur insensibilité. D'autre part, il cite des sujets ayant présenté des signes d'intolérance dans la recherche des tests, et qui supportèrent très bien des injections de doses massives de sérum. Lamson abonde dans le même sens et a rapporté (*Journ. Americ. of Med. Assoc.*) des cas mortels après injection de protéines que la réaction intracutanée avait, chez d'autres sujets, démontrée inoffensive.

Mackenzie pense qu'il est très difficile de pouvoir classer les individus sur les résultats d'une intradermo-réaction. Il cite des cas où des sujets se montrèrent une première fois sensibles à l'injection de sérum, alors qu'une réinjection ne produisit pas de réaction, contrairement à toute attente. Tel sujet peut, au contraire, après une première injection, se montrer sensibilisé, et cet état peut persister longtemps, alors que tel autre, rapidement, perdra sa sensi-

bilisation. Ces faits s'accordent avec ceux rapportés par Lemaire, Louis Martin, Flandin, Pehu et P. Durand.

Toutefois, bien que tenant compte des possibilités de difficulté d'interprétation auxquelles expose la recherche de ces réactions, Mackenzie en préconise l'emploi.

Il conseille de pratiquer des intradermo-réactions, et pour ce de diluer du sérum de cheval au 1/10 et d'injecter de cette dilution de 0 cm³ 1 à 0 cm³ 2. On fait du côté opposé à l'injection une réaction témoin avec du sérum physiologique ou avec du sérum de lapin ou du sérum de mouton. Si, au bout d'une demi-heure, l'injection de sérum dilué est entourée d'une zone rouge, on dit que la réaction est positive, et les dimensions de la papule et de la zone érythémateuse peuvent, dans une certaine mesure, laisser apprécier le degré d'hypersensibilité. La présence d'expansions radiées hyperémiées indique la forte positivité de la réaction, et partant une hypersensibilité très marquée.

Dans les cas où l'hypersensibilité est très marquée, voici la technique de Mackenzie (celui-ci estime que la classique méthode de Besredka serait capable d'entraîner des troubles) :

La première dose à injecter ne doit pas dépasser 0 cm³ 025. Puis on double chaque fois cette dose de demi-heure en demi-heure, de façon à atteindre la dose de 1 cm³. Ceci fait donc, au total, deux heures pour atteindre cette dose. On injecte alors 0 cm³ 1 de sérum dans la veine, et, au bout de vingt minutes, on peut doubler cette dose. Si toute l'injection doit être faite par voie endo-veineuse, on répète cette dose toutes les vingt minutes, en ayant soin de la doubler chaque fois, de façon que 25 cm³ aient pu être injectés sans qu'il se produise de réaction. Quatre heures plus tard, on peut injecter 50 cm³ très lentement, en se méfiant cependant des possibilités de troubles respiratoires, des éruptions, des œdèmes, de la cyanose. Sans doute, la prudence extrême de cette technique doit mériter de retenir l'attention, mais on peut faire observer que, si l'on tient compte du temps néces-

saire pour juger des effets de l'intradermo-réaction, des différents temps nécessaires à l'application des réinjections successives, des manipulations qu'elles entraînent, on arrive à une durée totale de dix heures environ, pendant lesquelles on ne peut détourner son attention du sujet, ce qui fait de la méthode un procédé bien difficilement applicable si l'on songe toujours au nombre de cas où l'injection de sérum demeure une thérapeutique d'urgence.

Guido Veroni (*Rivista di clinica Pediatria*) abonde dans le sens des méthodes qui permettent de tâter la susceptibilité des sujets avant que de pratiquer les injections de sérum. Ne les faire qu'après s'être entouré de toutes les garanties. Mais il ajoute en restriction que si ces différentes méthodes mettent à l'abri le plus souvent, et non pas d'une façon formelle, des accidents immédiats, le plus souvent elles ne préservent pas le sujet contre l'évolution d'une maladie sérique ultérieure qui se développe dans les délais classiques. Nous avons déjà précédemment attiré l'attention sur cette conclusion, qui était celle à laquelle s'étaient rattachés la plupart des auteurs. Ce sont précisément ces différences qui ont permis également de séparer la maladie sérique des accidents anaphylactiques. L'étude de la réaction du terrain permettrait donc, dans une certaine mesure, d'être renseigné sur l'état de sensibilisation d'un sujet, mais il est plus difficile d'apprécier par ces méthodes l'état créé par une injection antérieure.

Les médications cryptotoxiques. Leur usage dans la prévention et le traitement de la maladie du sérum.

J. Camescasse (*La médecine pratique*, 1932) propose de traiter les accidents sériques par l'acide lactique. Cet auteur rapporte une observation d'épistaxis grave traitée par le chlorure de calcium et l'injection de sérum de cheval et qui fit, dans les délais classiques, une maladie sérique caractérisée.

Au moment de l'apparition de celle-ci, Camescasse préconise l'usage de l'acide lactique en potion ainsi formulée :

Acide lactique	15 grammes
Sirop de framboises	150 grammes

à prendre par cuillerées à soupe dans un verre d'eau de seltz ou de Vals, autant de fois qu'on le peut dans la journée. « Cette méthode, dit son auteur, est capable d'amener une rétrocession rapide de la maladie sérique quand celle-ci est développée, mais elle n'est pas capable d'en prévenir l'apparition. » Cette méthode se montre inactive dans le traitement des urticaires et des dermites prurigineuses.

M. H. Vincent, dans une communication à l'Académie de médecine, a récemment introduit dans la prévention et le traitement de la maladie sérique la médication benzo-salicylée (H. Vincent, Acad. de méd., 1932). Il souligne, dans sa note à cette société, l'inefficacité habituelle des autres médications, jusque-là proposées, et insiste sur le nombre progressivement croissant des réactions postsérothérapiques ainsi que sur les délais d'incubation de cette maladie, qui semblent inférieurs au délai classique de quatorze jours. Il critique également l'emploi des sérums purifiés, qui ne donnent pas des résultats très encourageants.

Vincent a été conduit à utiliser la médication benzo-salicylée par ses recherches antérieures sur les cryptotoxines en général, et en particulier sur le pouvoir antitoxique et cryptotoxique que possèdent les sels sodiques de de l'acide benzoïque et de l'acide salicylique (H. Vincent, in *Bulletin de l'Académie de médecine*, 10 juill. 1928). Ces corps ont, en plus de leurs qualités cryptotoxiques, des propriétés anti-choc manifestes.

Expérimentalement, dit Vincent, j'ai sensibilisé des cobayes par des injections de sérum de cheval. L'injection déchaînante était faite avec le même sérum, que l'on additionnait de benzoate et de salicylate de soude à la proportion de 1 p. 100 pour chacun des deux corps. Le mélange

était fait quelques heures avant de pratiquer l'injection déchaînante. Les animaux ainsi injectés eurent des réactions beaucoup plus atténuées que les cobayes témoins. Sur 7 cobayes ainsi sensibilisés et traités, 3 ont survécu au choc que l'on déclenchait chez eux.

D'autre part, l'addition directe *in vitro* de ces sels au sérum de cheval, aux doses ci-dessus indiquées, abaisse la tension superficielle de 3 dynes Cm. et plus. Cette observation est conforme aux travaux bien connus de Kopacezwski.

Voici dès lors comment il faut conduire le traitement : dès l'apparition des premiers symptômes de la maladie sérique, on fait prendre au malade, toutes les heures d'abord, puis toutes les deux heures, une cuillerée à soupe d'une potion contenant 6 grammes de benzoate de soude et 6 grammes de salicylate de soude dans 200 cm^3 d'excipient. Les doses de médicament peuvent être augmentées ou diminuées chez l'enfant. Il est utile de diluer chaque prise de médicament dans du thé léger ou une tisane chaude. La perméabilité rénale des malades soumis à ce traitement doit être satisfaisante. Dans ces conditions, le traitement ainsi suivi arrête, d'habitude en quelques heures, les symptômes réactionnels locaux ou généraux. La fièvre tombe, les œdèmes et les éruptions s'atténuent, parfois un peu plus lentement, mais les démangeaisons et les douleurs cessent.

Lorsqu'il s'agit de sujets sensibilisés par une injection antérieure, le choc morbide est plus sévère et les éruptions plus denses. En ce cas, même la médication benzo-salicylée employée précocement, comme il est dit précédemment, et renouvelée autant qu'il est nécessaire, atténue, puis fait disparaître habituellement les accidents dès le premier ou deuxième jour. Appliquée même lorsque la réaction allergique est déjà complètement déclenchée, cette méthode phylactique ne rend pas moins de service par les effets suspensifs qu'elle détermine, quoique moins rapidement.

Vincent conseille également de pratiquer cette méthode

à titre préventif, mais, comme on ne sait pas exactement la date d'apparition de cette réaction, qui peut être précoce, tardive ou même éloignée, le mieux est d'attendre que se fassent jour les premiers signes de la maladie sérique, mais alors il faut appliquer la méthode sans tarder.

Le benzoate de soude et le salicylate de soude agissent par leurs propriétés cryptotoxiques énergiques, comme le faisait l'adjonction au sérum de faibles doses d'oléate ou d'albuminate de soude, qui sont, selon Vincent, capables d'amortir les effets anaphylactogènes du sérum.

Dans ce même groupe de traitement par les méthodes phylactiques, nous devons signaler les essais faits par Loeper et Mougeot (*Presse médicale*, 1931) avec les eaux minérales dans la prévention et le traitement des accidents sériques. La technique, disent ces auteurs, est de pratiquer le mélange du sérum à l'eau minérale. Il est peu désirable de prendre des eaux sulfatées calciques, que les expériences montrent comme ayant des effets désensibilisants moins marqués et moins efficaces que les eaux bicarbonatées ou chlorurées sodiques. On peut discuter la valeur de l'eau de Vichy, car elle exigerait une dilution de 15 parties d'eau minérale pour 1 partie de sérum. Par conséquent, elle entraînerait une injection d'une trop grande importance; on pourrait utiliser les eaux de Royat, de Choussy, de La Bourboule, parce qu'elles sont plus constamment actives, et dans des proportions de dilution égales à 4 ou 5 fois le volume de sérum.

Egalement paraît agir l'hydroxydase de Breuil, avec laquelle nous avons eu des résultats positifs. La méthode consistait à faire le mélange de sérum et d'eau minérale ou à injecter l'eau minérale aussitôt après le sérum.

L'ingestion d'eaux minérales serait également favorable, mais à un degré moindre que l'injection. Ce serait là un procédé supérieur aux procédés classiques du chlorure de calcium ou de l'hyposulfite de magnésium. L'eau minérale préviendrait la maladie sérique par ses propriétés biologi-

ques, provoquant une leucopoïèse élevée, et par son action, en plus, zymosthénique (Loeper, Mougeot, Auberlot). Elle augmente également le pouvoir de défense du foie et équilibrerait le système nerveux, dont on connaît la part dans la détermination des phénomènes de choc, comme l'ont récemment montré Tinel et Santenoise. Elle atténuerait les réactions spasmodiques, qui interviennent également dans le mécanisme des actions anaphylactiques.

Ces opinions sur la valeur des eaux minérales, sur leurs propriétés phylactiques et leur valeur comme médication antichoc ont été confirmées par Violle, Perrain et Abel.

Nous n'avons pu trouver dans cette communication de Loeper et Mougeot la technique exacte qu'ils suivirent. Il serait utile de savoir si l'eau doit être prélevée et utilisée extemporanément, de façon à lui conserver toutes ses propriétés vitales, ou encore si l'on doit, avant que de l'injecter, la stériliser ou simplement la tyndalliser, et savoir, dans ce cas particulier, si ces différentes manœuvres ne sont pas de nature à modifier la valeur thérapeutique de ces eaux. Quant à la voie digestive, il serait nécessaire de préciser les doses à absorber, et surtout la durée pendant laquelle on doit en poursuivre l'absorption pour obtenir un certain degré de désensibilisation. Retenons de ces propriétés des eaux minérales qu'elles se rapprochent de ce que Brodier, Saint-Girons et Ch. Richet fils avaient obtenu avec le sérum dilué dans neuf fois son volume de solution chlorurée sodique.

Tels sont les principaux moyens d'ordre biologique qui ont été essayés dans le but de prévenir ou de traiter les accidents de la sérothérapie. Comme la lecture de ces différents moyens peut l'avoir montré, tous les auteurs se sont attachés et à prévenir les accidents immédiats et à éviter les effets de la maladie sérique. Tous ces procédés paraissent d'inégale valeur ou même, si les résultats auxquels ils ont conduit leurs auteurs paraissent heureux, leur réalisation dans les conditions de la pratique courante ne paraît pas pouvoir être adoptée sans réserve, comme nous avons, chaque

fois que nous l'avons pu, essayé de le montrer. Tantôt l'injection de sérum est urgente, et l'on ne peut que se contenter des résultats de l'interrogatoire pour savoir si le sujet a reçu antérieurement du sérum et s'il semble avoir réagi violemment à cette pratique, tantôt s'il n'est pas urgent de faire de la sérothérapie, mais on ne peut avoir tout ce qui est nécessaire pour apprécier l'état de sensibilisation d'un individu donné. C'est pourquoi nous terminerons ce chapitre en donnant les résultats principaux auxquels les commissions d'étude sur le sérum ont conduit leurs membres qui ont formulé un ensemble de sages conseils destinés à mettre en garde les médecins contre certains dangers de la sérothérapie. Nous envisagerons ces différentes conclusions en les commentant à la faveur des acquisitions sur ces points particuliers.

Louis Martin (Société médicale des hôpitaux de Paris, 191) conseille : « Eviter autant que possible la voie intraveineuse. On sait qu'à l'heure actuelle cette voie est à peu près entièrement abandonnée. » Cependant Pehu, Paul Durand et Courmont la considèrent comme la voie de choix dans les cas où il faut agir rapidement et intensément. On peut la pratiquer à condition de diluer le sérum dans 9 fois son volume de solution physiologique, et l'on peut, dans ces cas, ne pas craindre les accidents anaphylactiques (Louis Martin, in *Bulletin médical*, 1919). C'est également l'opinion de Schriber (*Paris médical*), pour qui les différentes voies ne prédisposent pas plus les unes que les autres aux accidents sériques, quelles que soient les doses introduites. « L'anaphylaxie, dit cet auteur, en pratique, ne compte pas. »

« La voie intraveineuse, dit P. Courmont (*Journal de médecine de Lyon*, 1920), s'impose dans tous les cas graves, et c'est à cette voie que l'on doit le succès des sérothérapies antipesteuses, antipneumococciques et antitétaniques. La voie intra-veineuse est d'une tolérance très grande pour tous les cas de sérothérapie intensive. »

Lapierre (Thèse Lyon, 1919), étudiant les cas de méningite

cérébro-spinale à méningocoques graves, pratiqua des injections de sérum par la voie endoveineuse. Les conclusions qui se dégagent de son étude sont :

Les accidents sont exceptionnels si le traitement est commencé précocement à la fois par la voie intraveineuse et intrarachidienne. Ceci confirme l'opinion de Stone et Truitt (*Arch. of. Internat. Medr.*, 1919). C'est seulement quand l'injection intraveineuse est tentée après plusieurs jours de sérothérapie intrarachidienne que les accidents peuvent apparaître.

L'innocuité de la sérothérapie intraveineuse au début de la méningite cérébro-spinale a été démontrée également par Bloch et Hebert (*Presse médicale*, 4 juillet 1918). Les accidents, s'ils se produisent, disent cependant ces auteurs, sont d'ordinaire précoces et d'allure variable, depuis la simple élévation thermique jusqu'au tableau de la crise nitritoïde. On peut donc, semble-t-il, conclure :

1° Que la voie intraveineuse doit être réservée aux cas graves;

2° Dans la règle de toujours pratiquer avant de l'appliquer la méthode de désensibilisation intraveineuse de Besredka;

3° Ne pousser ces injections que très lentement (Lewis, *Journ. Ameri. of Med. Assoc.*, 24 août 1918), ou bien injecter des sérums dilués;

4° Suspendre toute injection au cas où apparaîtraient les troubles même légers;

5° S'abstenir de cette voie si du sérum a déjà antérieurement été introduit par une voie différente et surtout par voie intrarachidienne.

Ces conclusions semblent donc en restreindre les applications. C'est ce qui a été confirmé par les travaux de G. Drouet (Thèse Paris, 1919). Celui-ci, toutefois, a rapporté quelques observations où des injections de sérum de Leclainche et Vallé furent pratiquées sous anesthésie générale

(observation du service de MM. Larue et Teyssandier) qui ne donnèrent lieu à aucun trouble. « Si donc, dit Drouet, la sérothérapie intraveineuse est à déconseiller formellement à l'état de veille, elle peut être utilement employée quand le sujet est sous l'influence de la narcose à l'éther ou au chloroforme. » Ce point, nous l'avons précédemment signalé, avait déjà fait, dès 1907, l'objet de travaux de Besredka.

Louis Martin conseille ensuite d'éviter autant que possible les réinjections : « Mieux vaut, dit-il, donner trop de sérum d'emblée que d'être obligé de pratiquer une réinjection. » L'accord est fait à peu près unanimement sur l'emploi des fortes doses, qui seraient, moins que les faibles doses, génératrices d'accidents sériques.

La question des réinjections n'a pas conquis la totalité des suffrages. Pour certains, en effet (Thèse Gillard, Paris, 1919), les réinjections éloignées n'entraîneraient pas de troubles plus graves que les primo injections. Plus encore, pour Gillard, chez un même sujet la façon dont une première injection aura été tolérée peut laisser prévoir la façon dont une deuxième sera supportée. L'intervalle entre les deux injections doit être de trois mois environ. Au contraire, si une primo injection est mal tolérée, cela doit laisser supposer que des accidents peuvent se produire lors d'une deuxième injection. Sur ce dernier point, la plupart des auteurs sont d'accord; quant au premier, qui dit qu'une première injection bien supportée laisse supposer que la seconde le sera également, il semble être en opposition avec ce que nous savons des dangers de l'anaphylaxie, surtout si le temps d'incubation de la réaction anaphylactique a pu être observé. C'est ainsi que, même après des délais bien supérieurs à ceux de trois mois indiqués par Gillard, on peut observer des accidents graves. Bruch (*Annales de l'Institut Pasteur*) a signalé des accidents survenus après l'injection préventive de 10 cm^3 de sérum antitétanique chez un sujet ayant eu, huit ans auparavant, une injection de sérum.

Lauter (Société médicale de Genève, 1913) a signalé une

réaction sérique grave après une injection de sérum antitétanique faite onze ans après une injection de sérum antidiphtérique.

Thaon, Flandin (Congrès de médecine, 1912) signalèrent des accidents survenus chez des sujets ayant reçu quatre, cinq et même dix ans auparavant une injection de sérum.

Pehu et P. Durand (*Annales de médecine*, 1920), reprenant dans une monographie très longuement documentée la question des réinjections, confirmèrent les travaux de von Pirquet et Schick, ceux de Marfan, Lemaire, Weill Hallé, et conclurent que :

Au delà de trois mois, les réactions sont retardées et ne se produisent souvent que trois à sept jours après l'injection seconde. Il est exceptionnel que le délai de sept jours soit dépassé. Si les réinjections sont, au contraire, très tardives, il est assez fréquent de noter l'existence d'éruption survenant dès les vingt-quatre premières heures ou, au moins, avant le quatrième jour. Dans ce même travail, Pehu et P. Durand rapportent l'observation d'un phénomène d'Arthus gangréneux après réinjection sous-cutanée de sérum antidiphtérique (l'enfant avait eu, en 1917, la diphtérie, qui récidiva en 1919). Enfin, ils citent des accidents d'apparition très rapide, presque instantanée, au cours de réinjection de sérum antiméningococcique et aussi quelques cas mortels après des réinjections de sérum thérapeutique.

En règle générale donc, passé le délai de l'incubation anaphylactique, dans la mesure du possible, il est préférable de s'abstenir de pratiquer des réinjections ou, s'il y a nécessité, de ne les pratiquer qu'en s'entourant du maximum de garantie.

Louis Martin conseille de pratiquer les injections de sérum aussi loin qu'on le peut des repas. Parmi les cas d'accidents mortels signalés au cours de la sérothérapie, nombre d'entre eux ont trait à des sujets auxquels les injections avaient été faites pendant la période de digestion. Aussi mieux vaut pratiquer les injections de sérum chez des sujets à jeun et

couchés. L'injection sera faite dans le tissu cellulaire lâche de façon que, s'il se produit un phénomène d'Arthus, celui-ci soit plus facilement supporté.

Louis Martin conseille également de n'user de la sérothérapie qu'à bon escient. Ce point semble être capital, et c'est peut-être dans cette voie qu'il faut chercher une des raisons au moins de l'accroissement du pourcentage des réactions postsérothérapiques. En effet, depuis quelques années, l'usage s'est répandu de donner aux malades des préparations de sérum, de cheval en particulier, soit par voie buccale, soit par voie parentérale. Or, comme le fait remarquer G. Schreiber (Société de pédiatrie, 1933), « l'administration de sérum par voie buccale peut déclencher quelques réactions locales ou générales, et surtout peut provoquer l'apparition de manifestations anaphylactiques, lorsque, ultérieurement, la sérothérapie est formellement indiquée ». « C'est ainsi, ajoute l'auteur, que l'administration parfois systématique de ce sérum de cheval avant des opérations telles l'ablation des végétations ou des amygdales ne devrait pas être faite, mais on devrait réserver cette application aux enfants, chez lesquels un saignement excessif est à redouter. » Il cite à l'appui de cette assertion un cas de mort à la suite d'une injection de sérum antidiphtérique à un enfant qui avait ainsi, pendant longtemps, ingéré du sérum de cheval. Cette opinion vient corroborer celle de J. Halle et M. Bloch, qui enregistrèrent également (*Archives de pédiatrie*, 1923) un cas d'accident anaphylactique des plus alarmants à la suite d'une injection de sérum antidiphtérique à un sujet auquel on avait donné du sérum de cheval par voie bucccale dans l'intention de le désensibiliser.

En conclusion, on ne saurait trop répéter de n'employer les sérums que suivant des indications trop précises, afin de ne pas créer des états anaphylactiques qui seraient générateurs d'accidents parfois graves, parfois mortels, lors d'une réinjection ou d'une injection de sérum. Donc la diffusion de ces moyens thérapeutiques semble ne pas être une chose

heureuse quand on l'envisage sous le jour des accidents de la sérothérapie. La prédisposition créée par l'emploi des sérums *per os* ne semble plus faire, à l'heure actuelle, de doute. Il n'en est pas de même de l'emploi des sérums par voie rectale; mais on sait par ailleurs que cette voie d'introduction doit être rejetée, le sérum n'étant pas absorbé par la muqueuse rectale. De même la commission pour l'étude de la prévention des accidents de la sérothérapie a montré qu'il était tout un groupe de sujets qui étaient, de par leurs réactions humorales, sensibilisés aux sérums. Ce sont, en règle générale, ceux qui présentent des troubles colloïdo-clasiques, ou encore les sujets atteints de dystonie neuro-végétative, c'est-à-dire que ce groupe est assez vaste et que ses limites sont relativment imprécises.

Font partie de ces malades, les tuberculeux, les asthmatiques, les urticariens, les sujets atteints de maladie de Quincke, ceux présentant du coryza spasmodique, ou rhume des foins, les hépatiques et les rénaux (hypertendus ou brightiques).

A. Camus et Castaigne ont attiré l'attention sur les dangers de la sérothérapie chez les artério-scléreux, et Mac Callum (*Britisch Medi. Journ.*) signale un cas de mort chez un enfant de 8 ans, sensibilisé aux émanations de cheval et aux poussières de cet animal, qui mourut après une injection de 10 cm^3 de sérum antidiphtérique de cheval au milieu d'un cortège de signes qui étaient ceux du grand choc anaphylactique.

Quant à la question de la sérothérapie chez les tuberculeux, la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître la gravité de cette pratique chez ces sujets.

Léon Bernard, Robert Debré et Porack ont insisté sur la fréquence, l'intensité tout à fait anormale des réactions sériques chez les tuberculeux. Ils ont observé des troubles à la suite d'injections de sérum de Valée, d'Arloing, de Marmoreck, de Jousset. Ces troubles, disent ces auteurs, sont à l'ordinaire si graves que la pratique sérothérapique a été chez de tels sujets abandonnée par Gruner, Ganghofuer,

Thorspenker, Senator. Ces derniers ont constaté que les accidents observés chez les tuberculeux sont aussi graves lors d'une primo-injection qu'ils le sont chez les sujets normaux lors des réinjections.

Louis Martin, Faure et Dérouet constatèrent que l'injection de sérum antidiphtérique de l'Institut Pasteur déterminait chez les bacillaires des accidents graves prolongés et nombreux.

Carrada, essayant de traiter les sueurs des tuberculeux par le sérum antistreptococcique de Marmorek, signala des accidents tels qu'il dut en abandonner la pratique.

Nobécourt et Tixier ayant eu à traiter un cas de méningite mixte à bacille de Koch et à méningocoque eurent une mort subite lors d'une injection de sérum antiméningococcique au milieu du tableau de l'anaphylaxie la plus légitime.

Expérimentalement, du reste, Besredka montra, dans ce même ordre d'idées, que des cobayes sensibilisés au sérum de cheval, puis dans un deuxième temps tuberculisés, succombaient, lors de l'injection déchaînante, avec des doses deux fois au moins plus faibles que les témoins indemnes de tuberculose.

On a longtemps eu tendance à attribuer la gravité de ces réactions à l'hypophagie des tuberculeux, l'albumine de la viande de cheval créant chez ces sujets une sensibilisation latente qui les préparerait à l'injection de sérum, qui, dans ces conditions, ferait office d'injection déchaînante. C'est une idée analogue à celle-là que Kopacewski soutenait (Académie de médecine, 1921) quand il attira l'attention sur la gravité des réactions sériques chez les enfants nourris à la viande de cheval quand ceux-ci recevaient du sérum antidiphtérique. La sensibilisation par voie digestive serait susceptible d'entraîner des désordres graves lors de l'emploi du sérum par voie parentérale. Cette sensibilisation a d'ailleurs été contestée. Certains auteurs ont pensé que l'acide chlorhydrique de la cavité gastrique agissait sur les albumines et empêchait la sensibilisation de se faire. (L'adjonction d'HCl

au sérum a été utilisée pour en atténuer la toxicité. Cf. *Les procédés chimiques de prévention de la maladie sérique*).

Nous retiendrons ici le fait brutal sans essayer d'en pénétrer la pathogénèse, et, nous basant sur l'opinion de la plupart des auteurs, nous retiendrons qu'il faut se montrer très prudents dans l'emploi de la sérothérapie chez les tuberculeux.

Cependant cette opinion n'est pas celle d'André Jousset. Celui-ci, en effet, dans une note parue dans la *Presse médicale* (1918), affirme qu'en dehors des tuberculeux cachectiques, très sensibles à la sérothérapie, comme tous les cachectiques à une action toxique pelconque, les autres supportent la sérothérapie comme les sujets normaux. Il soutient la théorie du « mythe de l'anaphylaxie » et apporte sa statistique en cette matière, qui lui donne 28 p. 100 d'accidents dans le traitement classique, et 56 p. 100 dans les cas où la sérothérapie a été prolongée et utilisée à des doses élevées (plusieurs centaines de centimètres cubes). Il conclut en disant que ce sont les fortes doses que l'on est obligé de faire qui grèvent la statistique, et cette opinion est celle de Mouriquand et Juvin (*Journal de médecine de Lyon*). Nous nous sommes déjà expliqué sur ce point, qui est l'opposé de celui soutenu par Netter, Marfan Apert, Louis Martin, etc., en France, et celui de nombreux auteurs étrangers, pour qui les fortes doses non seulement donnent un pourcentage moins élevé, mais aussi évitent l'écueil de la réinjection.

De même nous rappelons que tous les sujets ayant des troubles de leur appareil pleuro-pulmonaire, soit par lésion directe de celui-ci, soit par retentissement sur cet appareil de troubles vago-sympathiques, ont une prédisposition nette aux accidents sériques.

La statistique de Gillette, de New-York, à ce point de vue, est particulièrement démonstrative (Gillette, in *Therapeutic Gazette*). Cette étude a pour titre : *Résultats malheureux du sérum antidiphtérique avec étude spéciale de ses relations avec l'asthme*. Sur 28 cas d'injection de sérum antidiphté-

rique chez des sujets présentant des crises d'asthme bronchique, ou du rhume des foins, ou encore des manifestations angio-neurotiques, ou ayant une susceptibilité spéciale aux émanations d'écurie ou de chevaux, Gillette eut *dix-sept morts rapides* (en moins de dix minutes), lors de primo-injections. La mort, chaque fois, apparut avec les signes de l'anaphylaxie aiguë. Le reste des malades, soit 11 d'entre eux, présentèrent des troubles de collapsus grave nécessitant une thérapeutique cardio-angiotonique urgente, et qui purent ainsi miraculeusement échapper à la mort. Sans doute croyons-nous que cette statistique est demeurée unique dans la littérature médicale, mais il y a, peut-être, un moyen terme entre le pessimisme qui se dégage de la lecture de ces observations et l'optimisme de Comby (*Archives de médecine des enfants*, 1916), qui n'a observé ni dans les injections, ni dans les réinjections de sérum d'accidents graves, ni même « inquiétants », alors que les injections étaient faites après la période d'incubation anaphylactique. De même, dit-il, « que j'ai toujours impunément injecté à titre prophylactique du sérum sans tenir compte de la présence ou de l'absence d'injections antérieures sans jamais avoir eu à regretter cette pratique ».

P. Merklen (Société de pédiatrie, 1925), cependant, a rapporté l'observation d'un enfant de 3 ans 1/2 présentant des accidents trachéo-bronchiques considérés comme étant de nature diphtérique, bien qu'étant d'origine asthmatique, qui reçut 10 cm^3 de sérum antidiphtérique et qui, à peine l'injection terminée, pâlit et succomba.

A. de Besche a rapporté également une observation analogue où des troubles inquiétants apparurent chez un sujet sensibilisé aux émanations de cheval et qui reçut du sérum antidiphtérique.

Il semble également qu'il faille se montrer très prudent dans l'emploi de la sérothérapie chez les sujets porteurs de lésions rénales.

M. R. Cluet (Société de médecine du Nord, 1923) a signalé

des accidents graves à la suite d'injection de sérum antidiphtérique à titre préventif chez un sujet polyscléreux, insuffisant rénal et azotémique. Huit jours après l'injection de sérum, il observa chez ce malade de l'urticaire, des arthralgies, une anurie pendant plus de vingt-quatre heures et des œdèmes considérables au niveau de la face, du cou. Le sujet était très dyspnéique et présentait de la gêne à la déglutition. Tous ces accidents se prolongèrent pendant plusieurs jours et la guérison fut longue à s'établir. Nous signalons en passant que jamais même les injections massives de sérum ne sont susceptibles de faire apparaître une albuminurie même transitoire et légère. Nous-même avons eu l'occasion de suivre dans le service de M. le Docteur Rabère un prostatique azotémique et albuminurique qui, pour une plaie, reçut du sérum antitétanique et qui, le onzième jour, avec de l'urticaire, des arthralgies assez fugaces, présenta un œdème de la glotte qui nous inquiéta vivement.

Parfois une maladie sérique peut être particulièrement grave chez des sujets porteurs d'une affection latente que la maladie sérique permet de dévoiler. C'est ainsi que Pagniez et Lerond ont rapporté à la Société médicale des hôpitaux de Paris l'observation d'un sujet qui, au cours de l'efflorescence sérique, présenta un signe très anormal des crises d'épilepsie Bravais-jacksoniennes. Celles-ci étaient symptomatiques d'une néoplasie cérébrale métastatique. Ces crises se manifestèrent pendant toute la durée de la maladie sérique. Il faut se montrer également, comme l'a conseillé Al. Strolh, plein d'une sage réserve chez les sujets atteints de diathèse exsudative, et chez lesquels, après l'injection, on voit apparaître une importante éosinophilie sanguine.

Fr. Haero, étudiant les réactions au sérum chez les vagotoniques, attire l'attention sur les dangers que celles-ci peuvent présenter chez de tels sujets.

« Les états vagotoniques, thymo-lymphatiques, chez l'enfant, sont souvent, dit cet auteur, à l'origine de réactions sériques graves. » Aussi préconise-t-il, avant de pratiquer

des injections de sérum, de s'assurer de l'état des glandes endocrines, des réactions vagotoniques du sujet, en faisant des tests à l'adrénaline, à la pilocarpine, à l'atropine et à l'ésérine.

Si le sujet s'avère comme étant un vagotonique, il serait utile de faire précéder l'injection de sérum d'une médication surrénale, adrénalinique, hypophysaire ou autre. On sait que très récemment (*Bulletin de l'Académie de médecine*, 1933) P.-P. Lévy a conseillé l'emploi systématique de l'éphédrine dans la prévention et le traitement des accidents sériques. Il en serait de même des hyperthyroïdiens, qui seraient des sujets très sensibles à la sérothérapie, comme l'ont montré A. Popea et I. Constantinescu. L. Kepinow a montré par des expériences d'anaphylaxie passive que les hypothyroïdiens sont plus difficilement préparés que les sujest normaux, et surtout les hyperthyroïdiens, qui donnent lieu à des manifestations très violentes. Les animaux éthyroïdes résistent à l'anaphylaxie passive. Cette opinion n'est pas celle de l'Ecole de Nancy, qui pense, au contraire, que certains accidents sériques peuvent relever de la thérapeutique par les extraits thyroïdiens (V. de Lavergne-Petitdemange, Thèse Nancy).

Il est, enfin, deux notions sur lesquelles nous voulons attirer l'attention :

La première est la notion d'âge. On s'accorde, en règle générale, à penser que les sujets jeunes ou adolescents font plus souvent des accidents sériques que les sujets âgés;

La deuxième est ce que l'on pourrait appeler la « loi des séries », sur laquelle, en 1917, Ewald et Schittenhelm avaient déjà attiré l'attention. Il est incontestable que l'on observe de véritables séries où les accidents sériques sont l'exception (surtout chez les adultes) et d'autres cas où les accidents sériques sont de règle. On ne saurait en rendre responsable ni la technique, ni la qualité du sérum, puisque le fait est d'observation courante avec un même sérum donné. Il y a là un facteur dont il est difficile de faire la part exacte et dont on ne peut donner la mesure, mais il apparaît que celui-

ci doit jouer un rôle important en matière de statistique. Ses causes nous échappent, mais elles ne semblent résider ni dans des facteurs saisonniers ni dans des facteurs de régime alimentaire, car, à plusieurs reprises, nous avons soumis des sujets à des régimes déterminés (lacto-fruito-végétariens ou fruito-végétariens) sans que nous ayons pu en tirer argument. Nous retiendrons de cette étude qu'il est un groupe de sujets qui paraissent particulièrement sensibles à la sérothérapie, qu'il importe de mettre en œuvre chez de pareils sujets toutes les méthodes susceptibles de les désensibiliser, mais il importe également de savoir que le « spectre de l'anaphylaxie » ne saurait hanter l'esprit du médecin, qui, annihilé par cette perspective, pourrait faire perdre à un de ses malades le bénéfice d'une arme thérapeutique qui, de longue date déjà, a fait ses preuves. Nous n'avons pas voulu relever systématiquement tous les cas de mort par la sérothérapie que fournit la littérature médicale; nous dirons seulement que le seul fait de les signaler quand ils apparaissent laisse supposer qu'ils ne sont pas très nombreux. Mais il ne faut pas cependant tomber dans l'excès contraire, et, du fait que l'on n'a pas eu d'accidents dans sa pratique sérothérapique, faire des dangers de celle-ci un véritable mythe, ce qui serait susceptible d'entraîner à un optimisme qui pourrait être fâcheux.

VI

L'HYPOSULFITE DE SODIUM ET DE MAGNÉSIUM DANS LE TRAITEMENT DES CHOCS SÉRIQUES LES MÉDICATIONS QUI EMPÊCHENT LA FLOCULATION

L'HYPOSULFITE DE SODIUM ET DE MAGNESIUM DANS LE TRAITEMENT DES CHOCS SERIQUES LES MEDICATIONS QUI EMPECHENT LA FLOCULATION

L'idée de traiter les manifestations rapportées à l'anaphylaxie par l'hyposulfite de sodium, puis par l'hyposulfite de magnésium, revient à A. Lumière [1]. Ce traitement repose, selon cet auteur, sur des bases pathogéniques. Il considère les manifestations de choc dans l'organisme comme l'objectivation de phénomènes de floculation. Nous résumons ici les recherches de A. Lumière et de ses collaborateurs. Elles tendent toutes à prouver l'inexactitude de l'interprétation des faits jusque-là considérés comme classiques en matière d'anaphylaxie.

Ils critiquent tout d'abord les interprétations de Portier et Richet sur le mécanisme de l'anaphylaxie. Ces auteurs avaient constaté qu'une dose de poison de tentacules d'actinies incapables à elle seule de tuer un chien neuf déterminait rapidement la mort des chiens qui, quinze jours auparavant, avaient reçu une dose très faible de ce même poison. La première injection de cet extrait, suivant Richet et Portier, avait sensibilisé le chien à son action toxique, et ce phénomène fut considéré en quelque sorte comme le contraire de l'état d'immunité.

« Il y a là, dit Lumière, une erreur fondamentale d'interprétation :

» La première injection n'a nullement pour conséquence le renforcement des effets spécifiques du poison. Elle fait

(1) Ravant avait signalé le rôle désensibilisant de l'hyposulfite de soude et avait appliqué ce traitement de la prévention du choc novarsénobenzolé. Il en a étendu son emploi dans le traitement de nombreuses dermatoses.

apparaître dans le sérum du sujet traité une propriété nouvelle entièrement indépendante de la toxicité primitive de l'extrait. » Voici la démonstration qu'il en donne :

1° Les accidents déclenchés par une seconde injection d'extrait de tentacules d'actinies sont totalement différents des troubles occasionnés par l'administration primitive de cet extrait. Richet lui-même avait constaté que l'imprégnation seconde provoquait du prurit, des vomissements, de la paraplégie, alors que l'actinocongestine administrée une première fois, même à dose cinq ou six fois plus forte, ne donnait jamais rien de semblable.

2° Les troubles produits par le poison des actinies n'apparaissaient qu'un certain temps après l'introduction du toxique dans l'économie et survenaient, quelle que soit la voie d'introduction dans l'organisme, tandis que les effets de l'injection seconde ne se produisaient qui si celle-ci était pratiquée dans les vaisseaux.

3° La même sensibilisation peut se produire avec des substances complètement inoffensives, avec des protéines telle que l'ovalbumine ou par des corps dépourvus de toxicité. La plupart des matières albuminoïdes sont capables de conférer l'état anaphylactique. « En tout cas, il n'y a, dit Lumière, aucun renforcement du poison, puisqu'il n'y a pas de poison, mais création de toute pièce d'un état, d'une propriété humorale particulière qui fait que l'individu réagit à une protéine étrangère à son organisme primitivement anodine, mais qui ne devient nocive que lorsqu'elle pénètre secondement dans le torrent circulatoire. »

Il y a lieu de distinguer, affirme Lumière, l'effet spécifique, toxique, immédiat, de tout poison et les phénomènes anaphylactiques créés par toute substance protéique.

L'explication des accidents tels que les conçoivent Richet et Portier ne paraît pas satisfaisante, car elle remplace par une formule qui n'explique rien les faits constatés dans l'anaphylaxie :

Toxogénine + Toxine = Apotoxine.

Si l'on a affaire à un antigène protéique, l'équation devient :

Toxogénine + Antigène = Apotoxine.

Friedberger conclut dans un sens analogue à celui de Richet, mais il fait intervenir en plus le rôle de l'alexine.

Ces conclusions furent infirmées par les travaux de Besredka, de Bordet et Kopaczewski.

Devant ces faits, Lumière essaie de prouver que la substance protéique étrangère introduite dans l'organisme confère aux humeurs du sujet qui en est imprégné une première fois la propriété de donner avec cette même protéine, lors de l'injection seconde, un phénomène de floculation. C'est cette précipitation humorale qui serait à la base de tous les accidents anaphylactiques. Voici la démonstration qu'il en donne :

1° Les effets des précipités chimiquement inertes introduits dans le torrent circulatoire sont les mêmes, au point de vue clinique et anatomo-pathologique, que ceux observés dans les chocs anaphylactiques. Ainsi, préparant des précipités formés par des substances d'une inertie chimique complète, incapables de réaliser la moindre combinaison avec les liquides de l'organisme, tels que des précipités de sulfate de baryte, tels, par exemple, que des silicates alcalino-terreux, que l'on peut, à faible dose, injecter à un animal par la voie intra-veineuse, permettent d'observer la même série des phénomènes que ceux qui suivent l'injection d'une substance protéique quelconque introduite par la même voie.

Cette opinion s'accorde avec les faits observés par Nagaochi Igichi (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1923), qui observa des phénomènes anaphylactoïdes chez le cheval après injection de substance colloïde.

Injectant, en effet, 10 cm³ de solution de gomme arabique de 0,1 à 10/100 en présence d'une solution de chlorure de sodium à 9/1.000, ou injectant une solution de gélose à 0,5 p. 100, ou une décoction de racine de guimauve à 15 p. 100 dans la jugulaire d'un cheval, il observa des phénomènes

de choc qui, dans certains cas, allèrent jusqu'à tuer l'animal en expérience. Les signes cliniques observés étaient ceux du choc anaphylactique et le syndrome humoral et hématologique était superposable aux modifications classiques constatées dans la crise colloïdo-clasique de Widal. Citons pour mémoire dans ce travail que les phénomènes se montrèrent nuls ou légers quand les chevaux en expérience étaient anesthésiés ou chloralosés, ce qui confirme les travaux de Besredka.

Suivant les doses, la rapidité de l'injection, on note des accidents qui vont de simples troubles jusqu'à la mort. De même les troubles sont d'autant plus graves et plus complexes que ces substances inertes sont poussées *plus rapidement*, à telle enseigne que des doses élevées de floculat introduites rapidement provoquent des accidents rapidement mortels.

Ce floculat non introduit par la voie endoveineuse ne provoque que des troubles légers, ou parfois même pas de trouble du tout. Les constatations histo-pathologiques faites dans ces différents cas montrent que l'on obtient des lésions qui sont en tout point comparables et avec les suspensions de substances inertes et avec des substances protéines (mêmes hémorragies sous-séreuses, mêmes atélectasies pulmonaires).

Les chocs, avec leurs caractères singuliers et les lésions qui en découlent, sont toujours identiques quelle que soit la constitution chimique du précipité dans les chocs anaphylactoïdes, et quelle que soit la composition de l'albumine dans les chocs anaphylactiques.

Les fonctions chimiques des substances déchaînantes peuvent donc être quelconques, elles ne jouent aucun rôle dans le déterminisme de ces phénomènes.

De tous ces faits, Lumière tire les conclusions suivantes :

1° Il n'existe aucun poison dans l'anaphylaxie;

2° La composition des matériaux nocifs n'entre pas en jeu dans l'anaphylaxie. Il ne peut être question que d'une action physique;

3° Les symptômes et les caractères particuliers de l'anaphylaxie se retrouvent intégralement après les injections de précipités.

Un autre point est développé par Lumière, qui n'est que le reflet d'expériences plus anciennes (Francioni, Lemaire, Widal, Rostaine, Marfan, Le Play) : c'est la propriété qu'a le sérum de précipiter l'albumine qui a déterminé le choc. Nous nous étendrons ultérieurement sur les conséquences importantes que ce phénomène paraît avoir. Nous nous contenterons ici de les résumer.

Si, à quatre ou cinq jours d'intervalle, on procède à une série d'injections de quelques centimètres cubes de sérum de cheval par voie sous-cutanée à un lapin (animal de choix), on constate, après douze ou quinze jours, que le sérum de ce lapin est devenu capable, s'il est mis en présence du sérum de cheval, de le précipiter. Avant les injections, pareil fait n'est pas possible. Si, à un lapin en expérience, on fait, après douze ou quinze jours, une nouvelle injection par voie endoveineuse, on détermine chez lui un choc anaphylactique caractéristique. Ce choc est contemporain de l'apparition de substances précipitogènes dans le sérum du lapin, et ce choc ne se produit que du moment où l'on peut mettre cet anticorps particulier dans le sérum du lapin. Les accidents constatés sont d'autant plus graves que le pouvoir précipitant est expérimentalement plus marqué, tel est le fait connu depuis 1903. Mais Lumière conclut que l'apparition de ce nouveau pouvoir précipitogène de ce sérum n'est que la traduction de réactions de floculation.

« *L'anaphylaxie n'est donc qu'un phénomène physique lié à la floculation.* »

Cette floculation est favorisée par l'instabilité humorale du milieu de l'organisme. « Les liquides humoraux, en effet, dit Lumière, sont remarquables par la constance de leur composition tant que le sujet demeure normal ou en bonne santé. » Ceci est valable et pour les liquides circulants et

pour les liquides interstitiels. Leur constance est indépendante de la circulation des substances les plus diverses, qui s'accomplit à tout instant dans l'organisme. Or, toute substance albuminoïde étrangère à l'organisme peut, quand elle est injectée à cet organisme, conférer aux humeurs de l'individu ainsi traité une sensibilité particulière vis-à-vis de cette protéine, au point qu'elles arrivent à précipiter quand elles arrivent en contact avec elle. Or, les causes accidentelles de pénétration de matières albuminoïdes dans le sang sont fréquentes : toutes les causes, par exemple, qui altèrent l'intégrité des muqueuses favorisent l'imprégnation de l'organisme par les albumines étrangères, engendrant de ce fait des modifications humorales qui constituent des états anaphylactiques. A chaque pénétration d'une albumine étrangère, une nouvelle sensibilisation se fait, et tous ces états anaphylactiques finissent par se « sommer ». C'est ce qui semble se produire dans les prédispositions créées par les injections répétées de sérum, expliquant par là même la gravité relative des réinjections. Si cette sensibilisation est en gros spécifique, il est probable qu'il existe un léger degré de susceptibilité humorale pour toutes les albumines autres, et ce sont ces effets accessoires qui, en s'ajoutant, aboutissent à cette instabilité humorale qui rend les liquides de l'organisme de plus en plus fragiles, de plus en plus précipitables sous les influences les plus variées. La faculté de précipitation semble être le témoin des réactions de sensibilisation. Cette réaction se produit par une floculation qui paraît être ici le *primum movens* des accidents que l'on observe. Cette floculation s'opère donc le plus souvent à la faveur d'une réceptivité locale. Ce sont ces mêmes réactions de floculation qu'il est donné d'observer par l'introduction rapide de toutes substances précipitantes d'emblée.

Cette théorie d'anaphylaxie semble, pour Lumière, en accord avec les faits observés. Elle tient compte des singularités particulières de l'anaphylaxie, notamment de l'absence de proportionnalité entre les effets et les doses dans les chocs,

des différences d'action suivant les modes d'introduction de la substance déchaînante.

Pour lutter efficacement contre la formation de floculats qui sont à la base des accidents de choc, il est nécessaire de s'adresser à des substances dont l'effet sera précisément d'empêcher la production de ces précipitations, de dissoudre les floculats ou d'en atténuer les effets nocifs. Il faut des thérapeutiques capables de redresser l'instabilité humorale et d'agir par désensibilisation.

En conclusion, et pour résumer les travaux de Lumière qui servent de base pathogénique aux traitements qu'il oppose aux manifestations anaphylactiques, il apparaît, suivant cet auteur, que :

Les chocs ne sont pas des phénomènes toxiques. C'est par son état physique que « le corps du délit » exerce son influence sur la fonction de la vie organo-végétative. C'est par un processus mécanique qu'il dérègle profondément et le plus souvent temporairement ces fonctions.

La floculation est la clé de l'anaphylaxie.

L'anaphylaxie est déterminée par le passage de certains corps de l'état colloïdal à l'état de précipité. Ce qui le démontre, c'est que les précipités artificiels produisent les mêmes accidents que les floculats naturels.

La floculation s'observe *in vitro*. Le mélange antigène et anticorps, sérum et antisérum, s'accompagne de réactions de précipitation. Mais si, par une centrifugation puissante et prolongée, on arrive à éliminer ce floculat, le mélange devient inactif *in vivo*. Ces faits ont reçu confirmation dans les expériences de Puccinelli (*Pathologica*, 1931), qui rapporte à ce sujet les travaux de Aronson et Doerr. Ils ont montré que le sérum de chèvre traité par son antisérum perd après sa centrifugation ses propriétés hémolytiques toxiques et nécrosantes.

C'est par l'intermédiaire de l'irritation des terminaisons neuro-végétatives endovasculaires que le précipité circulant va bouleverser les propriétés de la vie organo-végétative. En

effet, l'injection lente de l'antigène déterminant une excitation lente et peu intense, ne déclenche que des troubles légers ou bien ne s'accompagne pas de trouble. L'adjonction d'un anesthésique (éther, chloroforme, allocaïne) rend l'injection déchaînante inopérante du fait de l'anesthésie des terminaisons nerveuses. De toutes ces conclusions découle la thérapeutique antichoc.

La thérapeutique antichoc.

Elle vise à :

1° éviter la formation ou l'introduction brusque de précipités dans le sang;
2° dissoudre les floculats par les réactifs appropriés;
3° diminuer l'excitabilité vasculaire en paralysant la vaso-dilatation des capillaires.

Lumière utilisa, pour réaliser la première condition, qui lui paraît la plus importante, véritable condition de base, l'hyposulfite de sodium. Celui-ci a la propriété de dissoudre les floculats, mais n'agit pas sur les terminaisons nerveuses. Aussi préféra-t-il lui substituer l'hyposulfite de magnésium (Société de biologie de Lyon, janvier 1929).

Voici le résumé des expériences qu'il pratiqua dans le but de déterminer les propriétés de l'hyposulfite de magnésium :

Des cobayes sont sensibilisés par des injections sous-cutanées de 1 cm^3 de sérum de cheval dilué au 1/50. Au bout de quarante-cinq jours, il s'assura que ces animaux étaient bien sensibilisés en administrant par voie cardiaque à l'un d'eux, pris comme témoin, 1/2 cm^3 du même sérum additionné de 1/2 cm^3 de sérum physiologique. Sous cette influence, l'animal semble aussitôt inquiet, puis, au bout de trente secondes, il présente un prurit nasal intense, accompagné de claquement des mâchoires, de hoquet convulsif; quelques instants plus tard, il effectue des sauts en hauteur et présente des convulsions cloniques violentes, à la suite desquelles il tombe sur le flanc; il se relève, puis retombe

inerte. A ce moment, le réflexe cornéen est aboli pendant deux minutes environ, puis l'animal se dresse sur ses pattes antérieures; une dyspnée violente apparaît, qui persiste pendant une demi-heure, et la crise se termine par une période de somnolence avec hérissement des poils. L'injection déchaînante a donc provoqué chez le lapin un choc suraigu non mortel.

Si l'on administre par la même voie intracardiaque à un autre animal sensibilisé de la même manière la même dose de sérum de cheval, mais cette fois additionné d'une solution d'hyposulfite de magnésium à 10 p. 100, soit 5 centigrammes d'hyposulfite de magnésium, les symptômes constatés sont insignifiants; ils ne consistent qu'en une légère dyspnée et en quelques secousses myocloniques qui disparaissent complètement en quatre ou cinq minutes.

En diminuant de moitié la dose protectrice, soit donc 0 cg. 5, les troubles de choc sont un peu plus marqués et se prolongent pendant vingt minutes environ.

Si l'on réduit encore la quantité d'hyposulfite de magnésium à une quantité égale à 1 centigramme, les symptômes se rapprochent de ceux présentés par le témoin sans toutefois arriver au choc grave aigu.

La comparaison de ces résultats et de ceux obtenus avec l'hyposulfite de sodium montrent que le composé magnésien est deux fois plus actif que le composé sodique. Il faut, en effet, employer une solution à 5 p. 100 d'hyposulfite de sodium pour obtenir des effets équivalents à ceux que donne la solution à 20 p. 100 d'hyposulfite de magnésium.

L'hyposulfite de magnésium mélangé à la dose déchaînante dans l'injection anaphylactique seconde protège les animaux sensibilisés contre le choc.

Avec des doses faibles de ce produit, l'action protectrice n'est pas instantanée ni complète, mais réelle cependant, c'est-à-dire que les troubles éclatent d'abord, mais ne tardent pas à céder.

On doit préférer l'hyposulfite de magnésium à celui de

sodium, ces deux substances étant d'ailleurs dépourvues de toxicité.

Ces propriétés de l'hyposulfite de magnésium sont dues à ce que :

L'hyposulfite de magnésium *dissout les floculats*. Cette expérience a été réalisée également par Téchoueyres en utilisant la floculation artificielle des sérums par la méthode de Vernes (résorcine ou péréthynol). L'adjonction d'hyposulfite de magnésium au sérum à étudier par la méthode de Vernes supprime la propriété floculante et les lectures des densités photométriques ont varié entre 0, chiffre le plus bas, et 22, chiffre le plus élevé.

L'hyposulfite de magnésium modifie la forme des précipités.

Le mélange équimoléculaire de chlorure de baryum et de sulfate de sodium dilué dans le sérum physiologique examiné au microscope montre l'apparition de cristaux losangiques de sulfate de baryum. Si, en utilisant les mêmes solutions et aux mêmes doses, on remplace le sérum physiologique par de l'hyposulfite de magnésium à 5 p. 100, on obtient le même poids de précipités, mais les particules de sulfate de baryum affectent la forme ovoïde.

Or, la suspension des cristaux à forme abrasine telle que ceux de sulfate de baryum injectés dans le cœur gauche déterminent un choc très violent, tandis que les cristaux ovoïdes obtenus avec l'hyposulfite de magnésium injectés dans le cœur d'un cobaye se révèlent être inoffensifs. Il y a donc dans le choc, non seulement un facteur lié à la rapidité et à la quantité d'antigène introduit, mais aussi un facteur qui tient compte de la forme que prennent les floculats quand ils pénètrent dans le courant circulatoire.

L'hyposulfite de magnésium exerce une action inhibitrice sur l'appareil récepteur, c'est-à-dire sur les terminaisons sympathiques de l'épithélium vasculaire.

L'action sédative de l'ion-magnésium est connue, comme le prouvent les expériences de réveil et de narcose provoquées

par les injections successives chez un lapin de sels de magnésium et de sels de calcium.

Ce sont toutes ces propriétés qui font préconiser les solutions d'hyposulfite de magnésium dans la prévention et le traitement des manifestations postsérothérapiques. L'hyposulfate de magnésium s'emploie par voie intramusculaire à la dose de 10 cm³ de la solution à 10 p. 100, à titre préventif, ou à la dose d'une injection par jour pendant trois ou quatre jours après l'injection de sérum. Cette posologie est la même quand les accidents sériques sont déclarés. On l'utilise également par voie buccale, à raison de 2 à 4 comprimés dosés à 0 g. 60 d'hyposulfite de magnésium. On adjoint, d'ordinaire, un correctif (silicate de magnésium) pour éviter l'action laxative du sel magnésien.

G. Boissel (*Presse médicale*, 1903) relate dans un mémoire les effets heureux qu'il a obtenus par l'administration de ce produit dans 50 cas d'accidents d'ordre anaphylactique et conclut à l'efficacité de sa médication.

J. La Barre et J. L. Wodon, dans une note à la Société de biologie (19 mars 1930), concluent, d'après les expériences qu'ils ont pratiquées *in vitro*, que les sels magnésium semblent devoir leur action à la suppression du spasme des muscles lisses qui accompagne les chocs anaphylactiques.

P. Delbet et Palion rapportèrent en 1932, à l'Académie de médecine, les expériences réalisées sur des cobayes sensibilisés auxquels ils donnèrent des sels halogènes de magnésium. Tous les cobayes en expérience reçurent la même injection sensibilisante, soit 1 cm³ de sérum de cheval. Un groupe de ceux-ci fut traité par des solutions isotoniques de sels magnésiens soit avant l'injection déchaînante, soit aussitôt après. Un groupe de témoins ne fut pas traité. Lors de l'injection déchaînante, tous les témoins succombèrent, alors que ceux qui reçurent des sels halogènes de magnésium ne présentèrent aucun trouble ou que des manifestations anaphylactiques légères. Pour Delbet, le magnésium agit en augmentant la résistance du terrain. Ces sels de magnésium ont

été utilisés dans différentes autres préparations, associées en particulier à des polypeptides.

Nous avons eu l'occasion d'utiliser l'hyposulfite de magnésium (Emgé Lumière) dans 10 cas d'accidents sériques confirmés. Certains symptômes de la maladie sérique furent rapidement atténués dans 8 cas. Dans les 2 autres cas, les malades ne paraissent pas avoir tiré profit de cette médication.

Tels sont les résultats que nous pouvons apporter à l'étude du traitement des manifestations sériques par l'hyposulfite de magnésium. Nous avons vu que cette thérapeutique est basée sur des idées pathogéniques. Cette compréhension de l'anaphylaxie par A. Lumière est inspirée des résultats de ses travaux d'une part, et d'une autre part de ceux de Kopaczweski, Muttermilch et Bordet (1).

Widal, au Congrès de médecine de 1921 (Strasbourg), a réfuté les conclusions pathogéniques de Lumière; il objecte que ce qui se passe *in vitro* avec le sérum mélangé à la gélose, où il y a bien formation de floculats visibles à l'ultramicroscope, peut ne pas se produire *in vivo*. Il serait en effet impossible de constater *in vivo* des floculats semblables à ceux constatés *in vitro*; or, ce sont ces floculats qui provoquèrent les accidents anaphylactiques.

Aussi, pour Widal (*loc. cit.*), la théorie de la floculation repose sur une hypothèse. Or, il est impossible de constater cette floculation qui se passerait dans les colloïdes du plasma sanguin. Lumière a répondu à cet argument en disant que le floculat formé *in vivo* a, *a priori*, toutes les chances de ne pas être visible, les particules floculées, du fait de leur nature albuminoïde, ne présentant pas une réfrigérence suffisante pour être vues.

---

(1) Bordet, en effet, en 1913, avait montré qu'en laissant un sérum normal de cobaye dans un tube avec une émulsion de gélose on faisait acquérir à ce sérum le pouvoir anaphylactoxique, comme le prouvent les effets de l'injection par voie endo-veineuse de ce sérum à un animal.

En 1914, Kopczweski et Muttermilch concluent que la nocivité de ce sérum dans l'expérience de Bordet est bien acquise au contact de la gélose et que l'action anaphylactique qui en résulte revient à l'état de floculat dans lequel on trouve le sérum dans cette expérience.

Widal conteste également le mécanisme du choc anaphylactique tel qu'il est compris par Lumière, c'est-à-dire résultant de l'arrivée au niveau des vaisseaux de masses floculées susceptibles d'irriter les terminaisons nerveuses, d'où chute réflexe de la pression sanguine avec toutes ses conséquences. Le choc ne se produirait pas quand de petites quantités de floculats sont introduites dans l'organisme, quand on agit par « skeptophylaxie ». Widal se demande comment il se fait, s'il ne s'agit que d'une action mécanique, que cette action ne se produise pas identiquement avec des doses infimes.

Pour Widal, l'introduction de substances inertes dans le milieu plasmatique provoquerait les mêmes troubles de l'équilibre colloïdal que ceux qui suivent l'introduction de colloïdes hétérogènes; le mécanisme de la crise hémoclasique dans les deux cas serait le même.

« On comprend dès lors, conclut Widal, que l'injection préalable d'une petite quantité de cette suspension, en réalisant un choc atténué, mette l'organisme dans un état d'immunité temporaire qui suit tout état de choc et le préserve de la sorte contre l'action ultérieure d'une injection massive; ce n'est là qu'un exemple de « skeptophylaxie ».

Quel que soit le point de vue pathogénique auquel on se place, qu'on admette les théories de Lumière, qui voit dans les perturbations du choc anaphylactique ou sérique des troubles liés à la présence de floculats, qu'on se rallie à l'opinion de Widal, qui voit dans le choc un effet de la colloïdoclasie, c'est-à-dire la rupture de l'équilibre physique des colloïdes au point de vue qui nous intéresse, nous pouvons dire qu'en l'état actuel des choses, le choc anaphylactique, et plus spécialement le choc sérique, serait réductible à une altération des équilibres humoraux dont la nature n'est pas entièrement précisée, mais qui semble heureusement influencée par toutes les méthodes de traitements qui tendent à rétablir cet équilibre ou à en empêcher la rupture.

Or, parmi les différentes méthodes que nous avons utili-

sées, l'hyposulfite de magnésium paraît être de celles qui nous ont donné dans les essais thérapeutiques que nous avons tentés les résultats les plus favorables.

Le procédé de topophylaxie.

Au sujet des floculats sur le déterminisme des accidents sériques, nous dirons un mot d'une méthode intéressante signalée par Sicard, Paraf et Forestier, méthode anticlasique qu'ils appellent la « topophylaxie ».

Cette méthode n'est, somme toute, que l'extrapolation d'un procédé que ces auteurs utilisèrent pour parer aux inconvénients des injections de novarsénobenzol.

L'injection de sérum est pratiquée par voie intraveineuse dans un segment de membre entre deux liens élastiques. On laisse ces deux liens en place pendant une période de quatre à six minutes de façon que le mélange de sérum et de sang se fasse localement dans des conditions optima. Puis, au bout de ce temps, progressivement, on lâche le lien supérieur de manière que le mélange ne pénètre que très progressivement dans la circulation générale. C'est le procédé de topophylaxie. « Le choc qui devait se produire, disent Sicard, Paraf et Forestier, est ainsi « discipliné », et il ne leur fut jamais donné d'observer dans ces conditions le moindre accident. Il est nécessaire pour pratiquer cette méthode d'avoir, non pas des liens tubulaires qui exercent une striction imparfaite et localisée, mais des liens formés de larges bandes en caoutchouc de façon que la pression s'exerce sur une large surface et qu'on puisse la faire diminuer progressivement.

Il y a là un procédé ingénieux, mais d'utilisation assez limitée, en raison du nombre toujours réduit d'injections sériques faites par voie intraveineuse. Peut-être n'est-ce là qu'une variante du procédé de Besredka, et le fait de laisser pénétrer le sérum par doses fractionnées réalise-t-il ainsi des vaccinations subintrantes; peut-être, au contraire, ce procédé est-il efficace parce que le floculat n'arrivant que

lentement au niveau des terminaisons nerveuses endovasculaires inhibe, si l'on en croit Lumière, le choc sérique.

Traitement par le carbonate de soude, médication antichoc.

Nous plaçons cette méthode, due à Sicard (*Bulletin et mémoires de la Société des hôpitaux de Paris*, 1921), aussitôt après les travaux de Lumière, bien que cette méthode soit antérieure en date à celle de Lumière. Toutefois, dans une certaine mesure, les conceptions de Lumière permettent de mieux comprendre le but recherché par l'adjonction au sérum de carbonate de soude.

Sicard et Paraf, s'inspirant des travaux de Charles Richet fils, Widal, Abrami, Brissaud, Joltrain, Emery, Morin, Kopczweski, pensent que les accidents sériques ne sont pas d'origine toxique, pas plus que des phénomènes purement chimiques. Les chocs, en effet, peuvent se produire avec des substances non azotées, et par suite ils les comprennent comme des troubles liés à des modifications physico-chimiques des humeurs. Il faut, par conséquent, une médication anticolloïdoclasique, et le carbonate de soude, d'après eux, semble rentrer dans cette catégorie.

L'injection intraveineuse immédiatement préalable est susceptible de prévenir contre le choc protéique, contre le choc anaphylactique et la maladie sérique un sujet auquel on injecte une albumine étrangère. Ils donnent une démonstration de leur procédé sur des animaux et sur l'homme :

1° Ils soumettent une série de cobayes à trois injections sous-cutanées successives de 3 cm^3 de sérum de cheval. Vingt-cinq jours après ils pratiquent l'injection déchaînante par voie intracardiaque, réalisant ainsi un choc anaphylactique typique. Sur 12 animaux en expérience, 9 meurent dans le cortège habituel de ce trouble; 3 survivent, mais ne se rétablissent que très lentement.

2° Sur 12 autres animaux, immédiatement avant l'injection déchaînante, on injecte 1 cm^3 intracardiaque de solution de

carbonate de soude à 10 p. 100. Puis on pratique, suivant la technique habituelle, l'injection déchaînante; il ne se produit aucun trouble chez ces animaux.

In vitro, Sicard et Paraf ont démontré l'action antifloculante du carbonate de soude. L'adjonction au sérum d'une petite quantité de carbonate de soude suffit à annihiler l'action de l'antisérum spécifique. On ne peut, dans ces conditions, observer des phénomènes de précipitation. Si, à l'ultramicroscope, on essaie d'observer l'agglomération des micelles colloïdales sous l'influence du sérum précipitant, on constate que l'adjonction de carbonate de soude empêche de voir cette agglomération.

Chez l'homme, l'expérimentation a porté sur deux groupes de malades :

des grippés ayant reçu du sérum antipneumococcique;
des paralytiques généraux ayant, pour relever leur état général, reçu du sérum de cheval.

Ces sérums ont été administrés sous la peau ou par voie intraveineuse.

Le carbonate de soude a été donné :

a) Par voie intraveineuse, à la dose de 50 centigrammes à 2 grammes dans 40 à 60 cm³ d'eau distillée. L'injection a été faite immédiatement avant de pratiquer la sérothérapie;

b) Par voie sous-cutanée : injection de 20 cm³ de sérum de cheval additionné de 10 cm³ d'eau distillée contenant de 0 g. 20 à 0 g. 30 de carbonate de soude. L'injection est douloureuse, mais il ne se produit pas d'eschares; toutefois, on note une réaction locale de faible intensité;

c) *Per os*, à la dose de 15 grammes, un quart d'heure avant l'injection de sérum;

d) Par voie rectale, à la même dose de 15 grammes.

Les résultats obtenus furent variables; les meilleurs furent ceux conférés par la voie intraveineuse, qui ne donna ni accident précoce ni tardif. Même dans les cas de réinjection, la pratique de la même méthode fut suivie du même succès.

La voie sous-cutanée, en dehors des accidents locaux consécutifs à l'injection du liquide caustique, semble avoir donné des résultats moins constants.

La voie digestive est « susceptible d'un pouvoir inhibiteur moins marqué, mais appréciable dans certaines conditions ».

Si le rôle du carbonate de soude est à retenir, nous pouvons objecter au travail précédent qu'il manque de données précises dans son expérimentation sur l'homme, car l'on est en droit de se demander, quand on utilise la voie digestive, quelles furent précisément ces circonstances spéciales où l'action inhibitrice fut plus ou moins marquée. Enfin, en matière d'accidents sériques, il faut toujours se souvenir qu'il est bon nombre de cas où, spontanément, ils sont à peine marqués et qu'il est nécessaire, par conséquent, quand on introduit une nouvelle méthode, de donner le détail des cas observés.

L'action du chlorure de sodium.

D'autres sels de sodium ont été utilisés dans le traitement préventif des chocs anaphylactiques et de la maladie sérique. C'est ainsi que Brodin a utilisé le chlorure de sodium.

Par cette méthode, on peut prévoir les accidents immédiats dans les cas de primo injection, à condition de diluer le sérum thérapeutique utilisé ou le sérum en expérience dans neuf fois son volume d'une solution à 8 p. 1.000 de chlorure de sodium.

Cette technique fut utilisée par son auteur dans le service du Professeur Chauffard. Elle découle des recherches expérimentales faites en collaboration avec MM. Richet et Saint-Girons.

Expérimentalement, chez un lapin sensibilisé par une injection antérieure, on ne constate, lors de l'injection déchaînante, que des troubles légers ou insignifiants si cette dernière est pratiquée avec du sérum dilué dans neuf fois son volume d'une solution chlorurée sodique à 8 p. 1.000. On

pourrait objecter immédiatement que, dans ces cas seuls, les effets de la dilution devaient intervenir. En réalité, Brodin montra qu'il n'en était rien, puisque la dilution du sérum dans neuf fois son volume d'eau distillée ou de sérum glucosé produisait les effets anaphylactiques foudroyants habituels. D'autre part, si l'on pratique l'injection de sérum chloruré sodique avant l'injection de sérum, celui-ci ne peut produire ses effets anaphylactisants habituels. L'auteur conclut qu'il y a là un moyen simple et efficace de prévenir les accidents sériques, en particulier les accidents immédiats.

La solution de chlorure de sodium (formule Hayem), cependant, ne semble pas susceptible, en dehors de la dilution du sérum, de prévenir le choc anaphylactique. Nous n'en voulons pour preuve que cette observation citée, par Péhu et Bertroye, à la Société médicale des hôpitaux de Lyon :

Enfant de 8 ans atteint de purpura rebelle à type rhumatoïde, traité par les moyens médicaux ordinaires, qui reçut, dans un but hémostatique, une injection de 10 cm³ de sérum antidiphtérique. L'état général s'aggravant, on fit, trente-huit jours après, une injection intraveineuse avec un mélange de 8 cm³ de sérum antidiphtérique et 12 cm³ de solution de chlorure de sodium (formule Hayem) afin de provoquer un choc anaphylactique et essayer de modifier la coagulabilité sanguine. L'injection dura trois minutes. Trente secondes après, le pouls et la respiration s'arrêtent, et la mort survient malgré tous les efforts.

L'autopsie et l'examen histologique restèrent complètement négatifs. Ce cas malheureux prouve avec quelle prudence il faut, au cours des maladies infectieuses ou hémorragiques, provoquer par voie endoveineuse le choc vasculo-sanguin, et plus particulièrement l'ictus anaphylactique.

Sans doute, dans le cas précédent, la dilution du sérum dans neuf fois son volume n'a pas été observée, mais si le chlorure de sodium avait, suivant les expériences sur les cobayes faites par Brodin, la possibilité d'atténuer par sa

seule présence le choc, il est évident que le résultat de cette réinjection n'eût pas dû conduire les auteurs lyonnais à pareil résultat. Du reste, n'a-t-on pas observé de larges placards érythémateux, comparables à ceux de la maladie sérique par simple injection de sérum physiologique. A quatre reprises différentes, il nous a été donné de constater, après injection de sérum salé physiologique à la face externe de la cuisse dans les trois au quatre jours qui suivirent l'injection, de larges placards érythémateux, confluants, non douloureux à la pression, prurigineux, qui persistèrent vingt-quatre à trente-six heures, et qui n'étaient dus qu'à l'injection de ce sérum physiologique non adrénaliné et sans qu'on pût invoquer un processus infectieux. Ces accidents furent, d'ailleurs, toujours apyrétiques.

Van Lint (*Bruxelles médical*, 1926) a signalé ces faits dans un article intitulé : *Les accidents provoqués par les injections de sérum physiologique*. Il relate les faits signalés par Haitz et H. Llopez à la Société française d'ophtalmologie, qui constatèrent des réactions intenses avec forte douleur, chémosis et œdème des paupières nécessitant l'application de glace après l'injection sous-conjonctivale de sérum physiologique. Ils citent, en plus de quelques observations personnelles, des observations de Vignes (*Journal des praticiens*) et de J. Sénèque (*Presse médicale*, 25 juin 1925), où des injections de sérum physiologique entraînèrent des accidents graves du type sérique.

Dans tous ces cas, ni l'infection microbienne, ni l'adjonction d'adrénaline, ne purent être mises en cause. Il en résulte que les accidents sont imputables au seul sérum salé.

Van Lint a fait sur ce point des recherches expérimentales, sur les cobayes et les chiens, qui sont demeurées sans résultats.

Nous n'avons jamais vu pratiquer autour de nous et nous-même n'avons jamais eu l'occasion d'utiliser cette méthode de dilution dans le sérum physiologique. C'est pourquoi nous ne saurions formuler sur elle un jugement, mais la lecture

des différents faits que nous avons rapportés nous incite à une certaine prudence dans l'emploi des solutions de chlorure de sodium dans la prévention de la maladie sérique.

De cet ensemble de faits il semble que l'on puisse adopter les conclusions de Tzanck au sujet des méthodes de désensibilisation : « Elles ne sont guère spécifiques, elles visent à calmer un symptôme, à le rendre moins apparent; elles agissent sur un rouage du mécanisme, et non sur sa nature véritable; elles ne jouent que le rôle d'amortisseur, et ne visent qu'à éviter les manifestations de l'hypersensibilité organique ou intolérance. » (Tzanck, *Immunité, intolérance, biophylaxie.*)

VII

LE TRAITEMENT PRÉVENTIF DES ACCIDENTS SÉRIQUES PAR LE SÉRUM DE CONVALESCENT DE MALADIE SÉRIQUE

LE TRAITEMENT PREVENTIF DES ACCIDENTS SERIQUES PAR LE SERUM DE CONVALESCENT DE MALADIE SERIQUE

Cette idée nous fut confiée par notre ami, le Docteur Pauzat, chef de Laboratoire de l'hôpital Pellegrin, qui nous a demandé de mettre au point cette nouvelle méthode. Celle-ci est basée sur des idées pathogéniques que nous nous devons d'exposer en détail.

Ce sont, tout d'abord, les modifications du sérum sanguin humain consécutives à l'introduction par voie parentérale de sérums animaux thérapeutiques. Ce sont, ensuite, les conclusions que l'on peut tirer des travaux de Besredka et de ses élèves sur les notions récentes d'anaphylaxie et d'immunité (Besredka, in *L'anaphylaxie*, et Marino Vagliano, *in* thèse Paris, 1924, *Travail du laboratoire du Professeur Besredka*).

Les modifications du sérum sanguin après introduction par voie parentérale de sérum thérapeutique.

Nous rappellerons sur ce point, en les discutant à la lumière des acquisitions et des controverses récentes, les travaux de la thèse de Lemaire (Paris, 1906, *Travail du laboratoire du Professeur Marfan*).

L'injection d'une substance albuminoïde à un animal détermine dans son sérum l'apparition d'une propriété particulière. La mise en présence du sérum avec la substance albuminoïde qui a servi à l'injection détermine la formation d'un précipité. Ce précipité résulte de l'action sur la substance albuminoïde de substances nouvellement formées dans le sérum sanguin de l'animal ou du sujet en expérience et que

l'on appelle « anticorps albumineux », « substance précipitogène », ou encore, plus simplement, « précipitines ».

L'apparition du précipité n'est que le produit de la réaction du sérum sur son « antisérum ».

Lemaire a utilisé pour cette démonstration l'action du sérum de cheval sur le cobaye ou sur le lapin. Ce dernier animal s'avère comme étant le réactif de choix. L'injection de doses très variables de sérum de cheval provoque des quantités également variables de précipitines chez le lapin, mais souvent des quantités importantes.

Il est nécessaire, pour les mettre en évidence, que le sang de l'animal soit prélevé après leur apparition, cette date d'apparition étant, en moyenne, de huit à quinze jours, les variations étant fonction de nombreux facteurs, certains prévisibles (quantité de sérum injecté, voie d'introduction), d'autres plus complexes et liés à la valeur en quelque sorte « réactogénétique » de l'animal.

Le sang de l'animal est prélevé très aseptiquement et reçu dans un tube à essais stérilisé. On laisse la coagulation s'opérer. Celle-ci une fois effectuée, le sérum surnageant est mis à la centrifugation, qui doit être aussi complète et parfaite que possible. Le sérum ainsi obtenu doit donc être non seulement aseptique, mais aussi incolore.

Pour opérer maintenant la mise en contact du sérum et de l'antisérum, deux techniques sont possibles :

La première consiste à mettre en contact le sérum et l'antisérum non dilué à parties égales. C'est le procédé préconisé par Ascoli, von Pirquet et Schik, Francioni, Marfan, Rovere et Le Play.

La deuxième consiste à mettre en contact l'antisérum non dilué avec le sérum dilué dans l'eau physiologique. C'est la technique suivie par Hamburger et Moro.

Voici le résumé de la technique d'Ascoli, qui lui-même l'emprunte à Francioni, lequel s'inspira de la réaction de Tschistowich :

Le sang prélevé d'une façon particulièrement aseptique. Il

est pris dans une éprouvette stérilisée et centrifugé jusqu'à séparation complète du sérum et du coagulum. On peut voir quelquefois après centrifugation le sérum du sujet rester trouble et ne pas s'éclaircir même après une centrifugation d'une demi-heure. Cela est dû à ce que de la fibrine est restée accolée à la paroi du tube. Il faut, avec une pipette, essayer de la repousser, ce qui réussit très bien. Le sérum devient alors tout à fait clair. Dans un tube stérilisé on met un des deux sérums en expérience et on laisse tomber doucement une quantité égale de l'autre, de façon que le plus léger des deux (d'ordinaire l'antisérum) reste au-dessus du plus dense. Le tube est porté à l'étuve à 37 degrés et l'on poursuit l'observation pendant environ douze heures.

Comme contrôle, on se sert d'un mélange de sérum avec de l'eau physiologique ou d'un mélange de sérum de sujet non injecté et de sérum de cheval. Dans les cas positifs mais légers, après deux ou trois heures d'étuve, on observe, à l'union des deux liquides, la présence d'un petit anneau blanc. Dans les cas de plus forte précipitation, non seulement la réaction se fait plus rapidement, mais encore la substance précipitée se ramasse au fond du tube en flocons. En agitant le tube, les flocons se désagrègent et rendent le tube uniformément trouble. Pour voir les plus petites traces de précipité, il est nécessaire de regarder le tube sur fond noir.

Il peut, dans cette expérience, exister des causes d'erreur. Si toutes les précautions d'asepsie n'ont pas été prises, on peut voir, après douze heures d'étuve, apparaître un précipité qui n'est autre que des colonies microbiennes. Le microscope reconnaîtra facilement l'erreur.

On doit également éviter de faire l'expérience au cas où le sérum du sujet est hémolysé, car la teinte rosée du sérum peut gêner la reconnaissance du précipité. Pour éviter ce léger degré d'hémolyse, Rovere (*Archives générales de médecine*) recommande de n'user que d'aiguilles très bien stérilisées et tout à fait sèches.

Ce procédé, qui n'utilise que les sérums non dilués, bien conduit, paraît être le procédé de choix. En effet, celui dit « des sérums dilués » est passible de bien des objections.

Marfan a signalé que le sérum de cheval mis en présence d'eau physiologique peut spontanément se troubler et être, par là même, une cause d'erreur.

D'autre part, comme le fait remarquer Lemaire, si le procédé de la dilution a donné entre les mains de Linossier, Eisemberg, Graham, Smith, Obermayer et Pick, des résultats plus probants que le procédé de la non-dilution, c'est qu'il consiste à mettre en présence dans le tube à réaction une petite quantité de sérum avec une grande quantité d'antisérum. La dilution du sérum n'a donc comme autre conséquence que d'introduire une « *disproportion* » entre les deux corps mis en présence. Or, cette même disproportion peut être utilisée, pour la clarté de l'expérience, en utilisant les sérums non dilués.

Mieux vaut donc mettre en présence une petite quantité de sérum non dilué avec une grande quantité d'antisérum non dilué.

« *Pour une grande quantité d'antisérum ajoutée à une même quantité de sérum, le précipité croît avec la quantité d'antisérum. Le précipité augmente quand la quantité de sérum décroît.* »

Il semble donc résulter que le mélange d'un sérum et de son antisérum s'accompagne d'une réaction de précipitation.

Il est un point qu'il nous semble capital de souligner et sur lequel, déjà, Camus (Comptes rendus de la Société de biologie, février 1902) avait attiré l'attention : c'est que le précipité résultant de l'action du sérum sur son antisérum est « solubilisé » si l'on ajoute un excès de sérum. Nous verrons ultérieurement le profit que l'on peut tirer de cette dernière propriété. Nicolle, Cesari et Debaines (*Annales de l'Institut Pasteur*) confirmèrent ces données en disant : « Quand, à une dose d'anticorps, on ajoute des doses variables d'antigènes, on observe une zone de précipitation

maxima, ce de part et d'autre des doses limites de précipitation. »

Il est donc bien établi que l'introduction de sérum dans un organisme détermine de la part de celui-ci une réaction humorale dont la réaction de précipitation est l'objectivation. La question devient plus épineuse et non encore résolue quand il s'agit de mesurer la part exacte que prennent ces précipitines dans le déterminisme des accidents consécutifs à la sérothérapie.

Les expériences de Lemaire (Thèse citée), celles de Richet, Behring, Kitashima, von Pirquet, les travaux de Marfan et Le Play, tendraient à prouver qu'il existe un véritable « rapport » entre l'apparition de précipitines et la constatation d'accidents sériques. Nous résumons les conclusions de leurs travaux sur ce point très particulier :

Après la sérothérapie antidiphtérique, l'enfant qui n'a pas d'accidents imputables à l'injection de sérum ne *présente jamais de précipitines dans son sang.*

Chaque fois qu'il se produit un accident que la clinique permet de considérer comme exclusivement sérique, *les corps précipitants apparaissent dans son sérum* si cet accident est intense, généralisé et fébrile.

La précipitine apparaît, à l'ordinaire, dans le sang du sujet atteint d'accidents sériques, lors de l'apparition de ceux-ci. Pour Marfan et ses élèves, il semble donc qu'il y ait rapport de cause à effet entre les deux phénomènes. Ils poussent même plus loin encore leurs conclusions et disent : « Quand il n'y a pas d'accidents à la suite de la sérothérapie, c'est que l'organisme est arrivé à transformer l'hétéro-albumine en albumine assimilable, et dans ces conditions, précisément, le mélange de sérum et d'antisérum ne peut donner de réaction de précipitation. »

Francioni, à la Clinique du Professeur G. Mya, dit, dans des études du même ordre, avoir rencontré les substances précipitantes chaque fois qu'il constata des accidents imputables à la sérothérapie. Il ajoute, dans une note restrictive,

qu'il lui fut possible de les mettre en évidence après avoir injecté du sérum, au titre thérapeutique, à des sujets qui ne présentèrent pas d'accidents.

Ces faits contradictoires semblent cependant justiciables d'une explication rationnelle. Les travaux de Tuft et S. G. Ramswel la fournissent. Ces auteurs prouvèrent, dans une série de faits expérimentaux démonstratifs, que tous les sérums ne présentent pas une « valeur antigénique » égale et toujours comparable à elle-même. C'est ainsi que le sérum de cheval normal possède une valeur antigénique inférieure à celle des différents sérums thérapeutiques. Ceux-ci, plus fortement antigéniques du fait de leur préparation, déterminent plus souvent des accidents sériques. Les modifications humorales caractéristiques sont le résultat de la préparation des animaux dans le but d'obtenir d'eux des sérums à grande valeur antitoxique. Il existe, enfin, un facteur impondérable lié au caractère individuel de l'animal donneur de sérum dont peut, dans une certaine mesure, dépendre la valeur antigénique du sérum et dont il est pratiquement impossible de donner dans différentes expériences la valeur exacte. C'est un point sur lequel la « Commission de la Croix-Rouge » a attiré l'attention pendant la dernière guerre pour essayer d'expliquer les disproportions énormes des pourcentages d'accidents sériques donnés par les différentes statistiques (ce pourcentage variant de 15 p. 100 à 75 p. 100).

Widal et Rostaine, tout en admettant les faits que nous venons de signaler, se montrent plus réservés dans leur interprétation. Pour ces deux auteurs, si la présence de précipitines dans le sérum des sujets ayant présenté des accidents à la suite de la sérothérapie est incontestable, le rapport entre les deux faits l'est beaucoup plus. Rien ne prouve qu'il ne s'agisse pas là d'un simple phénomène expérimental *in vitro*, et il n'est pas démontré qu'il se passe identiquement *in vivo*. La précipitation n'est pas obligatoirement responsable des accidents de la sérothérapie. Il y a là, ajoutent-ils, « quelque chose de comparable à ce qui se passe dans la coagulation du

sang, qui demeure un phénomène extra-vasculaire ». Enfin, pour Widal et Rostaine, la présence de précipitines n'exclut pas la présence possible d'autres anticorps.

Cette opinion de la non-identité entre les actions *in vivo* et *in vitro* est également celle de Richard Weill.

La question a été reprise par Arthur Coca et Mitsuji Kosaki en 1921 *Journal of immunology, Annales de l'Institut Pasteur*). Voici, résumée, l'opinion de ces deux auteurs, critiquant celle de R. Weill :

L'opinion de Weill est basée sur le fait que des cobayes passivement sensibilisés avec des quantités variables d'antisérum (de lapin), puis désensibilisés avec des doses toujours les mêmes d'antigène, se montrent au même degré sensibilisés. Cela veut dire que les cobayes ainsi traités réagissent tous de même vis-à-vis de la dose minima d'antigène, lors de l'injection d'épreuve ou déchaînante. Inversement, toujours d'après Weil, des cobayes passivement sensibilisés avec des quantités égales d'antisérum, puis désensibilisés partiellement avec des doses variables d'antigène se montrent sensibilisés au même degré. De l'ensemble de ces expériences Weill a conclu que la désensibilisation ne saurait être expliquée par la neutralisation de l'anticorps (sensibilisine) par l'antigène (sensibiligène). A ces conclusions, Coca et Kosaki opposent des expériences basées sur le dosage du pouvoir précipitant et du pouvoir sensibilisant du sérum spécifique capable de créer l'anaphylaxie passive chez le cobaye normal. Des cobayes sensibilisés passivement sont partiellement désensibilisés. Cela fait, Coca et Kosaki cherchent la dose minima d'antigène capable de provoquer le choc mortel chez ces cobayes. Parallèlement ils préparent *in vitro* des mélanges d'antigènes et d'anticorps à des doses correspondant à celles employées *in vivo*. Le précipité qui se forme est séparé du liquide surnageant, et, dans ce dernier, ils cherchent la dose minima d'antigène qui précipite. Dans les deux cas *in vivo* et *in vitro*, ces auteurs arrivent au même résultat et concluent, contrairement à l'opinion de Weill, que le mode d'ac-

tion de l'anticorps vis-à-vis de l'antigène correspondant est identique dans les deux cas. Il y a dans ces faits une démonstration indirecte de l'identité des actions de l'antigène sur l'anticorps *in vivo* et *in vitro*.

C'est également l'opinion de J. L. Kritschewsky, pour qui les réactions d'ordre anaphylactique dont le siège serait cellulaire serait identique à l'action *in vitro* du mélange antigène anticorps, lequel se manifeste par la précipitation, l'agglutination et l'hémolyse.

A. Lumière, qui a introduit en biologie des notions différentes des notions classiques au sujet de l'anaphylaxie et des accidents postsérothérapiques, admet cette propriété de l'antisérum sur le sérum. Voici ce que dit Lumière :

« L'animal de choix pour étudier les propriétés sériques dans l'anaphylaxie est le lapin. Si, en effet, on injecte, à cinq ou six jours d'intervalle, quelques centimètres cubes de sérum de cheval à cet animal par la voie sous-cutanée, on constate, après une période de huit à quinze jours, que son sérum, qui, avant ce traitement, ne réagissait pas sur le sérum de cheval, donne avec celui-ci un abondant précipité après ce traitement.

» L'antigène préparant, que l'on pouvait impunément injecter dans les veines d'un animal neuf, tue rapidement un lapin sensibilisé quand on introduit ce même antigène dans la circulation par la même voie. »

Tant que le sérum de cheval ne précipite pas celui de lapin, il ne se produit aucun accident de choc. Aussitôt que la propriété précipitante apparaît, les troubles caractéristiques de l'anaphylaxie commencent à se manifester. Ils sont d'autant plus graves que le pouvoir précipitant est plus marqué.

G. Mackenzie et W. H. Leack (*Journ. of experim. Med.*, 1921), rapportant les travaux de Longcope et Rackmann, concluent également dans le sens de la formation de précipitines dans les accidents graves consécutifs à la sérothérapie, et, au contraire, à leur absence quand l'injection de sérum n'est pas suivie de réaction. Ils relatent à ce sujet

les observations de 19 sujets auxquels on injecta du sérum antiméningococcique, par voie endoveineuse dans la majeure partie des cas. Toutes les fois qu'il leur fut donné d'observer des réactions sériques graves (éruptions généralisées, œdème important, arthralgies, adénites, etc.), il leur fut également possible de montrer que le mélange de sérum injecté et de son antisérum correspondant donnait une abondante réaction de précipitation. Ils utilisèrent pour cette démonstration le procédé des dilutions. La courbe des précipitations montre que celle-ci passe par un maximum au moment où le sérum semble disparaître de l'organisme. Cette courbe passe également par son maximum au moment où les signes de la maladie sérique commencent à s'estomper. Dans deux cas, ils observèrent un phénomène paradoxal. Les précipitines étaient à leur maximum au moment de la disparition dans la circulation de l'antigène, c'est-à-dire vers le douzième jour. Neuf jours après, recherchant toujours l'antigène dans la circulation, ils purent à nouveau le mettre en évidence, cependant que le taux des précipitines continuait à croître. Il sembla à Mackenzie et Laeck, sans qu'ils pussent toutefois l'affirmer, que ce phénomène, assez fréquent chez les animaux en expérience, pouvait s'expliquer en considérant que l'antigène et la précipitine s'étaient provisoirement unis, mais que cette union était instable, puisque l'antigène pouvait, dans un deuxième temps, réapparaître dans la circulation.

A l'opposé de ces cas, les auteurs anglais rapportent une autre série d'observations de sujets qui ne réagirent pas à la sérothérapie et chez lesquels, en aucun cas, il ne fut possible de mettre en évidence la réaction de précipitation alors qu'il est possible de déceler dans la circulation pendant un temps parfois très long (jusqu'à cinquante-sept et soixante-deux jours) l'antigène injecté.

Parmi les observations rapportées par Mackenzie et Laeck, il en est une qui nous retiendra plus longtemps. Elle a trait à un malade auquel on pratiqua la sérothérapie antiméningococcique intrarachidienne (95 cm^3). Celui-ci présenta une

réaction sérique, mais elle demeura légère, alors que la courbe des précipitines objectivait que le taux de celles-ci était très élevé. Mackenzie en inféra que le sérum introduit par cette voie pouvait amener des réactions humorales telles qu'à une réaction sérique légère pouvait correspondre une précipitation abondante du sérum par son antisérum.

Cette constatation se rapproche de celle qui fit l'objet d'une communication de F. Ramond et Benoist La Grandiere (Société médicale des hôpitaux de Paris).

Ces deux auteurs constatèrent les faits suivants : Le liquide céphalo-rachidien des malades ayant reçu du sérum par voie intrarachidienne acquiert vers le dixième jour, après la primo injection, le pouvoir, s'il est mis en présence du sérum qui fut injecté (le sérum antiméningococcique dans le cas relaté), de donner un précipité floconneux. Le mélange, dans cette expérience, est fait à parties égales et n'est pas dilué. Le liquide céphalo-rachidien se comporte donc, au point de vue de cette réaction, d'une manière identique à l'antisérum.

Ils obtinrent des améliorations très appréciables de maladies sériques graves consécutives à l'emploi de sérum antiméningococcique par l'injection d'un mélange à parties égales de sérum et de liquide céphalo-rachidien. Delahet, sous les auspices de F. Ramond, rapporta plus tard à cette même Société le cas d'une méningite sérique rebelle et se prolongeant très anormalement, qui fut guérie par l'injection intrarachidienne de 5 cm³ d'*auto-sang* du malade.

Nous rapportons ici les notions essentielles de cette observation :

Le malade, à la suite d'une méningite cérébro-spinale à méningocoques traitée par des doses importantes de sérum, fit une réaction méningée sérique grave. Cette méningite bien reconnue d'origine sérique évolua pendant deux mois. « L'observation du malade, dit Delahet, faisait penser à un cycle d'ordre anaphylactique, car elle se faisait en dehors de toute action toxique, microbienne ou infectieuse. »

Dans ces conditions. Delahet appliqua la méthode sui-

vante : 3 cm³ de sérum antiméningococcique, furent mélangés à 3 cm³ de liquide céphalo-rachidien. Il en résulta un précipité floconneux très dense. Le mélange fut injecté sous la peau. Sous l'influence de cette thérapeutique, la température, qui jusque-là demeurait inchangée, tomba. Les signes s'amendèrent, mais, au bout de quatre jours, ils réapparurent. Dans ces conditions, on pratiqua l'injection de *cinq centimètres cubes d'auto-sérum* dans le canal rachidien. Il ne se produisit aucun choc. Mais ce syndrome de méningite sérique identifié par la clinique et le laboratoire (analyses chimiques et bactériologiques) rétrocéda définitivement.

Pour Delahet et F. Ramond, le principe de cette méthode est un principe de *neutralisation*. Il y a eu neutralisation de la précipitine antisérum de cheval qui s'était développée dans le liquide céphalo-rachidien. « Le précipité floconneux est à l'origine d'une action toxique pour les centres nerveux et serait responsable des accidents de méningite sérique observés par ces auteurs. »

Cette réaction semble se produire quand il y a un excès d'antigène qui se combine à l'anticorps résultant de l'injection préalable de cet antigène. La désensibilisation a été commencée par l'injection sous-cutanée du mélange de sérum antiméningococcique et de liquide céphalo-rachidien et a été hâtée par la deuxième injection de quelques centimètres cubes d'*auto-sérum*, ce qui a amené la rétrocession d'un syndrome morbide long de deux mois et qui n'avait aucune tendance spontanée à rétrocéder.

Nous rappelons que Sicard et ses élèves, au moment où ils étudièrent les réactions méningées d'origine sérique, constatèrent que si l'injection de sérum de cheval dans les espaces sous-arachnoïdiens est, à l'ordinaire, suivie de réactions cellulaires, jamais dans leur expérimentation ils n'observèrent de réactions anaphylactiques qui fussent comparables à celles que l'on obtient par l'injection de doses égales par voie intraveineuse.

Quant à savoir s'il existe entre l'apparition des accidents

sériques et les précipitines un rapport nécessaire de cause à effet, c'est là un point sur lequel l'accord est loin d'être fait.

« La réaction de précipitation, dit A. de Baesche (*Klin. Woch.*, 1928), est quasi constante, le taux de la précipitation est progressivement croissant depuis le cinquième jour qui suit l'injection de sérum jusqu'au moment de la maladie sérique, où il passe par un maximum précisément au déclin de celle-ci, puis qui tend à baisser au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la réaction postsérothérapique. On ne peut cependant, ajoute A. de Baesch — adoptant ainsi les conclusions déjà formulées par Stanley Wyard en 1921 — conclure à un rapport nécessaire entre les deux phénomènes. »

Ces mêmes conclusions sont celles de Eugène-L. Opie, qui, lui, borna son étude au mécanisme du phénomène d'Arthus : « Les phénomènes inflammatoires que l'on observe après plusieurs injections de sérum chez la plupart des animaux et que l'on a pris l'habitude de désigner sous le nom de phénomènes d'Arthus ne peuvent être reproduits ni chez le chien, ni chez le rat. Or, dans ces deux espèces d'animaux, les sérums sanguins sont à peine précipitants ou ne le sont pas. Au contraire, la chèvre et le lapin, qui, à l'occasion des injections sous-cutanées de sérum de cheval, font des lésions locales très prononcées, ont tous deux des sérums très fortement précipitants. Le cobaye, lui, ne montre que de l'œdème, jamais de nécrose; aussi est-il un producteur moyen de précipitines. « On ne saurait donc nier, dit Opie, que les accidents inflammatoires (phénomènes d'Arthus) ne soient dus à la rencontre de l'antigène et de l'anticorps.

L'intensité de la réaction étant subordonnée à la teneur du sérum en précipitines, sans que l'on puisse en conclure nécessairement à un parallélisme entre les deux ordres de faits. Le phénomène d'Arthus se résumerait à la fixation locale d'antigène; et il se passerait au niveau de la peau ce qui se passerait au niveau du tube à essais quand on ajoute au sérum de cheval une plus ou moins grande quantité d'antisérum. Chez l'animal neuf comme chez l'animal préparé, c'est

la rencontre de l'antigène et de l'anticorps (sérum précipitant) qui donne naissance aux réactions observées. »

Mackenzie, à cette réaction humorale, ajoute une réaction tissulaire, et c'est à elle qu'il attache la part la plus importante dans le déterminisme des réactions postsérothérapiques. L'union de l'antigène et de l'anticorps se ferait à l'intérieur même des cellules. Quand les anticorps sont abondants, ils cessent alors de demeurer purement intracellulaires : ils se répandent dans l'organisme, dans la circulation, où l'on peut les mettre en évidence, alors que l'antigène tend, au contraire, à y disparaître. C'est là une vue éclectique qui est susceptible de faire comprendre à la fois les accidents brutaux du type anaphylactique et les accidents tardifs qui réalisent la maladie au sérum.

Harry L. Alexander confirme par ses travaux la présence de précipitines chaque fois que l'injection de sérum chez l'animal est suivie d'accidents intenses. Il montra que celles-ci pouvaient être mises en évidence, et même à un taux très élevé, quand l'injection demeurait intrarachidienne.

Tuft et S. G. Ramsell, reprenant à leurs bases ces études, arrivent à des conclusions identiques. Leur expérimentation a porté sur des hommes et des lapins. Ils injectèrent différents sérums, obtinrent des sérums précipitants à des taux variables, et concluent à la valeur antigénique variable de différents sérums et à la valeur réactionnelle différente des différents sujets en expérience.

Lloyd Jones et Moyer S. Fleischer, sur des lapins (*Journ. of experim. Med.*), étudient à nouveau les relations possibles entre les précipitines et la maladie du sérum. Sur 103 injections de sérum, ils constatèrent 68 fois des réactions sériques. Ce chiffre de 68 p. 100 représente le pourcentage global, mais ils notent que le mode d'introduction des sérums détermine des variantes importantes dans les résultats. C'est ainsi que sur 10 lapins injectés par voie endoveineuse, 8 firent des réactions, et, sur 13 injections par voie interscapulaire, 10 firent des accidents graves. Dans tous les cas,

les accidents se révélèrent avec leur intensité maximum dans les huit à dix jours qui suivirent l'injection.

Les conclusions qu'ils tirèrent de leur expérimentation sont :

Chez tous les animaux témoins, c'est-à-dire qui ne reçurent pas de sérum de cheval, il fut *impossible* de constater une réaction de précipitation quand le sérum injecté était mis en présence du sérum de l'animal. Chez tous les animaux qui reçurent du sérum équin et qui le tolérèrent, la réaction de précipitation ne put se montrer positive, ou, si elle le fut, dans un tout petit nombre de cas elle ne le fut que très légèrement. Chez les animaux qui reçurent du sérum équin et qui présentèrent des réactions sériques, dans la majeure partie des cas, mais non dans tous, la réaction de précipitation fut franchement positive. La présence de précipitines fut démontrée soit avant, soit après l'apparition de la réaction sérique. Aussi pensent-ils, contrairement à l'opinion de Mackenzie, qu'aucune courbe régulière n'est susceptible de représenter et le taux des précipitines et leur date d'apparition par rapport aux accidents postsérothérapiques.

Ces travaux s'accordent donc avec ceux de la majorité des auteurs (von Pirquet, Schick, Moro, Hamburger, Pollack Mautner, Wells, Longcope, Rackmann, Mackenzie et Leack, Tuft et Ramsell) sur l'apparition des précipitines dans le sérum des sujets qui ont réagi à l'introduction d'un sérum par voie parentérale, mais ils s'en éloignent quant à l'idée du rapport entre les deux phénomènes.

Tout en tenant compte des réserves formulées par ces auteurs, il est cependant possible de leur faire un certain nombre d'objections :

1° Il existe tout d'abord une phase pendant laquelle le sérum introduit dans l'organisme semble ne pas modifier l'état de celui-ci;

2° La précipitine apparaît à des époques variables, et ces variations sont fonction du mode d'introduction du sérum et pour un même mode d'introduction d'un coefficient indi-

viduel qu'il ne faut pas négliger, mais dont il est impossible de déterminer les limites exactes;

3° Cette précipitine persiste alors seule et a tendance à disparaître rapidement de l'organisme;

4° Sa mise en évidence est fonction des quantités de sérum et d'antisérum mis en présence, et qu'il est nécessaire, pour la bien mettre en évidence, de faire « varier » dans des limites assez larges ce rapport. Celle-ci, en effet, nous l'avons déjà souligné, est soluble dans un excès de sérum (notons, du reste, que ce terme de « dissolution » est mauvais et inexact quand il s'agit de substances à l'état colloïdal).

Ces auteurs ne vérifièrent le pouvoir précipitogène, pendant une première huitaine, que tous les deux jours, et, à partir de cette date, d'une manière non systématique pendant les jours suivants jusqu'au dix-huitième jour.

Or, les travaux français, et ceux de Lemaire en particulier (Thèse citée), que l'auteur ne signale pas dans sa bibliographie, ont montré que la date de l'apparition du pouvoir précipitant échappait à une systématisation absolue et qu'il était nécessaire de suivre d'une manière très rigoureuse l'action du sérum sur son antisérum si l'on voulait objectiver avec le maximum de chances la réaction de précipitation.

Enfin, dans leurs expériences, Lloyd Jones et Fleischer se sont servis presque exclusivement, comme voie d'introduction du sérum, de la voie intraveineuse et intracardiaque que tous les auteurs s'accordent à reconnaître comme étant la voie la moins bonne pour faire naître des précipitines abondantes.

Ascoli avait précisé la technique et préconisait de mettre en présence pendant douze heures au moins le sérum et l'antisérum, de regarder les tubes où le mélange avait été fait sur fond noir, car une réaction positive pouvait, si toutes ces précautions n'étaient pas prises, passer inaperçue. Il avait également insisté sur la nécessité qu'il y avait à varier le rapport du sérum et de l'antisérum, une même quantité d'antisérum ajoutée à une quantité variable du sérum expé-

rimenté pouvant donner une réaction positive ou négative.

La conclusion à laquelle l'exposé de ces différents travaux nous amène peut, semble-t-il, ainsi se formuler :

L'introduction dans un organisme d'une albumine étrangère détermine dans le sérum de cet organisme une propriété telle que sa mise en présence avec cette albumine réalise, « in vitro », au moins, et dans la majeure partie des cas, une *réaction de précipitation*.

Action expérimentale du mélange sérum et antisérum.

Certains auteurs ont essayé de voir ce que donnait au point de vue expérimental le mélange sérum et antisérum. Ces travaux ont surtout été étudiés par Marfan et ses élèves.

Nous donnons ici les conclusions essentielles de leurs travaux sur ce point.

Si l'on injecte dans le tissu cellulaire sous-cutané successivement et par la même aiguille 1 cm³ de sérum équin et 7 ou 8 cm³ de sérum de lapin anticheval à un lapin, la production de précipitines recherchée par les procédés habituels devient *inconstante et ne s'observe plus que dans un petit nombre de cas*.

Si les injections de sérum de cheval et de sérum de lapin anticheval sont faites simultanément, mais en points différents, soit sous la peau, soit dans le péritoine, la production de précipitines ne *s'observe plus que dans un tiers des cas*. (Nous avons vu que la voie péritonéale était celle qui donnait naissance aux précipitines les plus abondantes.) Si les injections sont poussées dans la même veine ou dans deux veines différentes (ce qui de toute évidence réalise un mélange rapide des deux corps mis en présence), la production de précipitines *devient tout à fait exceptionnelle*.

Enfin, l'apparition de la précipitine n'est plus décelable dans aucun cas si l'injection de l'antisérum est faite dans les jours qui suivent l'injection de sérum de cheval, c'est-à-dire pratiquement avant que celui-ci n'ait disparu de l'organisme.

A ces conclusions, qui sont capitales à retenir, Marfan ajoute celle-ci :

Quelle que soit la technique de l'injection sous-cutanée intraveineuse, intrapéritonéale, *la durée de la persistance du sérum injecté ne paraît, en aucune façon, modifiée par l'adjonction de l'antisérum.* Autrement dit, leurs expériences se rapportant surtout au sérum antidiphtérique, la persistance du sérum et, partant, la persistance de l'immunité conférée par l'injection de sérum ne se trouvent en aucune façon modifiées, quand on adjoint au sérum une certaine quantité d'antisérum. On ne peut, au reste, déceler l'antisérum dans l'organisme, comme cela se fait pour le sérum, et ceci se conçoit facilement quand on pense que l'antisérum ne doit pas être considéré comme une albumine étrangère.

La conclusion que l'on peut tirer de ces différentes études expérimentales est que l'apport de l'antisérum semble avoir modifié les constituants humoraux au point « d'inhiber », ou tout au moins de « diminuer dans des proportions importantes », la formation de précipitines. Or, de ce que nous avons vu précédemment il apparaît, d'après les travaux de Lemaire, Marfan, Le Play, Widal, Rostaine, von Pirquet et Schick, Camus, Francioni, Rovere, Linossier, Lemoine, von Dangern, Obermeyer et Pick, Longcope et Rackmann, Tuft et Ramsell, et d'autres auteurs auxquels nous avons emprunté leurs conclusions, que les accidents sériques graves intenses fébriles, les réactions sériques expérimentales, suscitent de la part de l'organisme une réaction de précipitation.

Donc, propriétés inhibitrices de l'antisérum et formation de précipitines après introduction dans l'organisme de substances albuminoïdes sont deux notions qu'il nous paraît capital de retenir.

Weill Hallé et Lemaire ont fait une étude expérimentale de l'action du sérum et de l'antisérum. Nous la rapportons ici en extrayant l'essentiel au point de vue des résultats auxquels ils furent conduits :

« Au cours de quelques recherches pratiquées dans le but

de s'opposer à l'anaphylaxie sérique, nous avons été conduits à préciser certaines conditions de sa production. Nous avons jugé utile, pour éclairer sa production, d'étudier l'anaphylaxie passive, autrement dit l'anaphylaxie transmise par injection du sérum d'animaux rendus hypersensibles. Nos essais ont porté sur 18 lapins et 12 cobayes. Le sérum anaphylactisant est du sérum de lapin traité par des injections de sérum équin chauffé à 55 degrés et prélevé après disparition du sérum de cheval. On s'en rend compte en pratiquant la réaction de Tchistowitch

Il a été injecté à des lapins ou des cobayes neufs sous la peau, en même temps que le sérum de cheval. Chaque injection était poussée dans un flanc de l'animal. Les doses injectées ont varié dans les proportions suivantes :

Première série. — 9 lapins reçoivent chacun 5 cm^3 de sérum de cheval chauffé à 55 degrés et des quantités variant entre 7 et 9 cm^3 de sérum de lapin anticheval. Ces animaux n'ont présenté aucune manifestation d'ordre anaphylactique. L'un d'eux a succombé au dix-huitième jour.

Deuxième série. — 3 lapins reçoivent 10 cm^3 d'antisérum et 1/2 cm^3 de sérum équin. L'un meurt en douze heures, ayant présenté une rougeur et un prurit au point d'inoculation de l'antisérum.

Le deuxième présente une grosse lésion locale avec œdème, et cet état se poursuit jusqu'à la nécrose. Celle-ci siégeait au point d'inoculation de l'antisérum, mais la guérison fut cependant obtenue.

Le troisième a présenté une cachexie aiguë tardive avec perte de poids.

Troisième série. — 3 lapins reçoivent 1/3, 1/10, 1/12 de cm^3 de sérum dans le flanc gauche et 10 cm^3 d'antisérum dans la flanc droit. Tous les trois offrent une réaction prononcée au flanc droit avec rougeur, œdème suivi de cachexie rapide.

Quatrième série :

1 lapin reçoit 1/10 de cm³ de sérum et 5 cm³ d'antisérum. Pas d'accidents.

1 lapin reçoit 1/20 de cm³ de sérum et 8 cm³ d'antisérum. Pas d'accidents.

1 lapin reçoit 1/2 cm³ de sérum et 10 cm³ d'antisérum. Pas d'accidents.

Deuxième série d'expériences portant sur les cobayes. — 12 cobayes ont reçu sous la peau du flanc droit 4 à 6 cm³ d'antisérum. Les doses de sérum de cheval ont varié de 1 à 1/120 de cm³, qui fut injecté par voie sous-cutanée dans le flanc opposé.

2 cobayes ayant reçu 1/2 et 1 cm³ n'ont présenté aucun accident.

5 cobayes reçoivent respectivement 1/25, 1/40, 1/70, 1/75 de cm³ de sérum de cheval. Tous sont morts les douzième, troisième, cinquième, dixième, quinzième jour après l'injection.

1 cobaye ayant reçu 1/35 de cm³ a présenté un œdème localisé au flanc droit, mais a survécu.

4 cobayes ayant reçu 1/120 de cm³ a présenté un œdème localisé au flanc droit, mais a survécu.

4 cobayes ayant reçu (1/120 de cm³ sont morts, l'un en douze heures, l'autre au quatrième jour, les deux derniers au douzième jour. L'un de ces derniers avait présenté un œdème local important au flanc droit.

Nous voyons donc, concluent les auteurs, que l'antisérum de lapin, qui est très précipitant, présente des propriétés sensibilisantes. Celles-ci sont transmissibles à un organisme d'espèce identique ou d'espèce différente. Cette hypersensibilité se traduit par des lésions locales (rougeur, œdème) débutant au bout de quelques heures et durant au moins quarante-huit heures, pouvant aller jusqu'à la nécrose, soit par des phénomènes généraux variant de la mort en quelques heures à la cachexie évoluant en quelques semaines.

L'hypersensibilité se manifeste dans des conditions assez spéciales. Celle qui paraît la plus importante est la *proportion relative de l'antisérum sensibilisant et du sérum.*

Pour le lapin, les proportions qui ont donné les meilleurs résultats (dans le sens de la sensibilisation) sont 10 cm³ d'antisérum pour 1 cm³ de sérum.

Pour les cobayes, les proportions les plus favorables (toujours dans le sens de la sensibilisation) sont 4 cm³ d'antisérum pour 1/120 de sérum. Les lésions se produisent toujours au niveau de l'injection de l'antisérum.

Dans les expériences ci-dessus relatées, la quantité d'antisérum a très peu varié, alors qu'au contraire on a fait beaucoup varier les doses de sérum.

L'intensité des phénomènes observés semble être subordonnée à un *rapport déterminé*, d'ordre assez élevé entre ces deux quantités. La diminution ou l'augmentation excessive de ce rapport *fait disparaître les effets de l'anaphylaxie passive*. Ces variations comportent un optimum assez comparable à celui qu'affectent les réactions colloïdales, et notamment le phénomène de précipitation.

Il semble donc, à la lecture de ces expériences, qu'il y ait un rapport entre l'état d'immunité et celui d'anaphylaxie suivant les variations correspondantes du rapport sérum et antisérum.

Cela revient à dire, en considérant les précipitines comme des anticorps, qu'il existe un rapport entre l'antigène injecté et l'anticorps développé.

L. Bassal et G. Serr (*Archives de médecine de Toulouse*, 1910-1912) ont repris la série de ces expériences. Nous croyons utile de rapporter les principales d'entre elles et les conclusions qu'en ont pu tirer leurs auteurs :

« Un lot de lapins reçoit, du 28 octobre au 28 novembre, 5 injections intrapéritonéales de 5 cm³ chacune de sérum de cheval non chauffé. Le 22 novembre, on leur fait une injection sous-cutanée de 1 cm³ de sérum de cheval. Le lendemain, on constate un œdème très net. (Les doses préparantes étant

très élevées, la dose déchaînante de 1 cm³ n'est pas suffisante pour déterminer le choc anaphylactique mortel.)

» Le 23 novembre, le sang d'un de ces lapins est recueilli et le sérum décanté. Ce sérum est mélangé à du sérum de cheval à la dose de 4 cm³ de sérum de lapin pour 1 cm³ de sérum de cheval. Le tout est laissé à l'étuve à 37 degrés pendant vingt-quatre heures.

» Le 25, un précipité abondant s'est formé et est tombé au fond des tubes. Le sérum surnageant est clair. Les tubes sont centrifugés à grande vitesse pendant dix minutes, de façon à éliminer entièrement le précipité. Le sérum ainsi obtenu est injecté sous la peau d'un lapin *sensibilisé* à raison de 5 cm³ du mélange, de façon que l'animal reçoive 1 cm³ de sérum de cheval. *On ne constate aucun œdème ni aucune manifestation anormale chez les animaux ainsi traités.*

» *De même, le mélange de sérum et d'antisérum centrifugé et injecté à des animaux neufs ne détermine chez eux aucun trouble.* »

Des expériences analogues furent pratiquées par Bassal et Serr, non plus avec du sérum équin normal, mais avec du sérum antidiphtérique. Les résultats furent en tout point superposables.

Blaizot, à l'Institut Pasteur de Tunis (Comptes rendus de la Société de biologie, 1910), fit également des expériences dans ce même sens. Nous verrons ultérieurement, quand nous traiterons de la partie expérimentale de ce travail, le détail des recherches de Blaizot.

Le sérum homologue paraît être doué de propriétés antianaphylactisantes; c'est ce que A. Fonteyne a montré (*Journal de physiologie et de pathologie comparées*, 1910). Mais il faut, pour obtenir cette désensibilisation, que le sérum à injecter et le sérum homologue de l'animal qui doit recevoir l'injection soient en contact pendant environ huit jours.

Nous verrons ultérieurement comment, nous étant servis de sérum de sujets n'ayant pas réagi à la sérothérapie, ce sérum nous a paru incapable de prévenir les accidents de la

sérothérapie, alors que « le sérum postanaphylactique » paraît susceptible de prévenir les accidents sériques.

La formation de précipitine paraît, au reste, être un processus humoral d'une portée assez grande, puisque cette précipitine peut apparaître même après absorption *per os* de quantités relativement importantes d'albumine. C'est ainsi que Léon Bernard, Porack et Robert Debré, confirmant les faits entrevus par Ascoli, Vigano et Pfeiffer, faisant ingérer à des sujets (31) normaux ou tuberculeux des quantités égales à 100 ou 200 grammes de viande de cheval, et pratiquant des prises de sang en série depuis un quart d'heure à trois heures après l'ingestion, constatèrent des précipito-réactions positives chez 24 de leurs sujets : 5 fois ils eurent des réactions douteuses et 2 fois des réactions négatives. La réaction positive ne fut, du reste, jamais très intense. Par contre, l'introduction de sérum par voie rectale, procédé inefficace et que la Commission de la sérothérapie, présidée par Louis Martin, refusa d'admettre comme un procédé thérapeutique utile, ne donne jamais lieu à des accidents sériques et ne s'accompagne jamais de précipito-réaction positive.

Cependant Nattan-Larrier et Gilbert Dreyfus se refusent à admettre l'interrelation entre les accidents sériques et la formation de précipitines, et arguent que le sérum d'enfants soumis à de fortes doses de sérum n'acquiert pas le pouvoir précipitant dans un délai de quatorze jours, ce qui leur fait conclure à l'hétérogénéité des deux processus. Tout en tenant compte de cette opinion, il paraît cependant possible de répondre que :

Cette assertion s'accorde avec celle de la majorité des auteurs, qui reconnaissent :

que les doses très élevées de sérum sont celles qui prédisposent le moins aux accidents sériques;

que la recherche du pouvoir précipitant doit être faite dans des délais plus éloignés que quatorze jours;

qu'il faut, pour objectiver cette réaction de précipitation, qu'un certain rapport soit observé entre la quantité d'antigène et celle d'anticorps.

Or, il se peut et il est même vraisemblable qu'une quantité importante d'antigène étant introduite par une injection massive il se produise une quantité correspondante d'anticorps, c'est-à-dire un antisérum très riche en anticorps, lequel, dans la recherche de la précipito-réaction, étant mis en présence d'une petite quantité d'antigène, donne une réaction négative. Ces faits s'accordent avec ce que nous avons vu des travaux de Lemaire et sont également en accord avec ce que nous étudierons plus loin quand nous parlerons des travaux récents sur l'anaphylaxie passive, de même qu'ils semblent se superposer avec ce que l'étude du sérum de sujets ayant reçu du sérum et n'ayant pas présenté d'accidents sériques a pu nous démontrer.

Ce que nous enseigne l'étude de l'anaphylaxie passive.

Pour créer l'anaphylaxie passive, on injecte à un animal le sang total ou simplement le sérum d'un animal sensibilisé. Mais cette anaphylaxie passive ne se transmet pas à tout coup. Là aussi il faut qu'il y ait un rapport entre antigène et anticorps. Nous insistons sur ce fait que les anticorps ne se trouvent présents que lorsqu'on prélève le sang ou le sérum, après la période dite « d'incubation ». Il faut que l'animal dont on va prélever le sérum soit en état anaphylactique, comme le prouvent les expériences de Friedberger, Burckardt, Weill Hallé et Nicolle, Lumière, etc. La production d'un anticorps spécifique au cours de l'anaphylaxie active ou passive est prouvée par le fait qu'il est possible de mesurer *la teneur de ces substances anaphylactisantes dans le sérum*.

Richard Weill a, en effet, montré qu'il fallait un taux minimum de sérum et parallèlement un taux minimum d'antigène pour provoquer dans les expériences d'anaphylaxie passive le choc mortel. Or, l'animal présente une résistance d'autant plus marquée vis-à-vis de l'antigène que la teneur en anticorps est elle-même plus élevée.

C'est ainsi que des animaux préparés par de grandes quan-

tités de sérum (procédé des injections successives longtemps poursuivies) autrement dit ayant reçu de grandes quantités d'antigène, ne seront amenés à réagir que si la dose déchaînante est elle-même élevée. Les expériences de Nicolle confirment ce fait. Celui-ci, ayant injecté des lapins avec « des doses élevées » et répétées de sérum, n'a pu provoquer de réaction importante lors de la réinjection avec de « petites doses ». Il avait tout d'abord attribué ce résultat à une désensibilisation progressive. En réalité, il s'est rendu compte que la quantité d'antigène introduite lors de la réinjection n'était pas suffisante vis-à-vis de la quantité d'anticorps existants du fait des injections longtemps répétées.

Les expériences de Marino Vagliano, faites au laboratoire du Professeur Besredka, confirment en tout point cette façon d'interpréter les choses. Un cobaye de 200 grammes sensibilisé avec 0 cm³ 01 de sérum de cheval est éprouvé le dixième ou le quinzième jour par voie intraveineuse ou intracérébrale avec 1/20 de cc de ce même sérum. Il meurt de choc anaphylactique caractéristique.

Un autre cobaye, sensibilisé cette fois avec 3 cm³ de sérum de cheval, est éprouvé le dixième ou quinzième jour avec 1/20 de centimètre cube de ce même sérum. *Il ne réagit pas du tout.* De même, un cobaye injecté successivement avec 1, 2, 3 cm³ de sérum de cheval aux premier, cinquième et dixième jours, c'est-à-dire pendant toute la durée de l'incubation anaphylactique, est injecté, le douzième jour, avec la dose déchaînante de 1/10 ou 1/4 de centimètre cube de sérum correspondant. *L'animal ne réagit pas du tout.* Si l'on saigne l'animal et que l'on remplace son sang par du sang neuf, la quantité suffisante à injecter pour déclencher le choc mortel tombe à 1/20 de centimètre cube. Le sang de l'animal saigné examiné montre que son sérum titre plusieurs unités sensibilisantes. « C'est donc, conclut Vagliano, le teneur en anticorps spécifiques qui est la cause de la diminution de la sensibilité dans l'expérience précédemment citée. »

Lorsque la quantité d'anticorps circulants est en excès,

ou simplement en quantités suffisamment abondantes, l'antigène introduit à des doses trop faibles est incapable de déterminer les accidents de choc que signe apparemment la réaction anaphylactique. Plus encore, il résulte de ce que nous avons vu que le sérum de tels animaux, riche en anticorps, est incapable de transmettre l'anaphylaxie passive; de même, en augmentant la dose d'antigène, on peut arriver à faire disparaître les anticorps, et à retomber ainsi dans les cadres de l'anaphylaxie classique. Vagliano conclut que, « quand la quantité d'anticorps anaphylactiques libres est élevée, l'antigène introduit n'est plus suffisant pour neutraliser les anticorps circulants, et, dans ce cas, il y a impossibilité de constater des réactions anaphylactiques, comme il y a impossibilité de transmettre avec le sérum d'un tel animal un état d'anaphylaxie passive.

« Pour que les accidents anaphylactiques puissent se produire, il faut que l'antigène arrive intact et « rapidement » en contact avec les cellules de l'organisme. » (Besredka.)

Toutes les expériences de Rosnau, Anderson, Besredka, Arthus, donnent des résultats qui paraissent confirmer cette interprétation. Nous avons vu précédemment que si Lumière ne les interprète pas dans ce sens, il admet cependant la notion de « rapidité » du mécanisme. Dès lors, quand l'antigène arrive dans un organisme où les anticorps sont présents, « tout se passe comme si celui-ci était neutralisé, et il y a là un phénomène en tout point comparable à celui qui se passe dans l'immunité. »

Arthus, au lieu de prendre comme critère la mort de l'animal, choisit un test plus sensible : celui de la chute de la tension artérielle.

Dans ces expériences, des chiens sont injectés avec les mêmes doses de sérum de cheval à plusieurs reprises, séparées par des intervalles réguliers. Examinant la chute de la tension artérielle lors de l'injection d'épreuve, il constate :

Les chiens éprouvés après la troisième ou quatrième injection préparante présentent une dépression considérable.

Après la quatorzième ou seizième injection, ils ne présentent plus à l'injection déchaînante de variation de la tension artérielle. « Ces animaux, dit Arthus, sont passés de l'état anaphylactique à celui d'immunité. » Ces expériences ne peuvent pas s'expliquer par des réactions différentes d'un même corps, mais l'antigène a produit en pénétrant dans l'organisme un seul et même anticorps dont, seules, les *quantités* ont été différentes et leurs actions différentes elles aussi par là même.

La différence essentielle paraît donc être de nature *quantitative* : en anaphylaxie, l'anticorps en quantité insuffisante produit alors un effet nuisible. Pour que les effets mortels se produisent, il faut que l'antigène introduit ne soit pas neutralisé.

« L'état anaphylactique coexiste donc avec celui d'immunité d'une façon latente. Si le taux d'anticorps libres correspondant à l'état d'immunité diminue, l'état anaphylactique apparaît.

» Les anticorps disparaissent rapidement, et, si l'on éprouve les animaux peu de temps après leur disparition, ceux-ci n'ont gardé qu'un état de sensibilisation, et dès lors l'anaphylaxie apparaît. »

Les conclusions qui se dégagent de ces faits sont :

On peut passer de l'état anaphylactique à celui d'immunité et de celui d'immunité à celui d'anaphylaxie. Il n'existe pas, à proprement parler, d'état anaphylactique, mais des stades différents de l'immunité. Il n'existe pas d'anticorps anaphylactiques, mais des anticorps d'immunité.

Bordet, dans une communication à l'Académie des sciences (*Bulletin de l'Académie des sciences*, 1924), passant en revue les différentes théories susceptibles d'expliquer les états anaphylactiques, concluait dans un sens analogue et disait, après avoir étudié les mécanismes possibles de l'état anaphylactique : « Ainsi le choc anaphylactique apparaît plus nettement encore comme dépendant des facteurs d'immunité. »

Nous avons utilisé, en plus des notions que nous venons

d'exposer, une autre notion introduite par Jaumain (*Comptes rendus de la Société de biologie*, 1933), sur la neutralisation des sérums toxiques par le sérum d'animaux sensibles :

Jaumain a observé qu'un mélange de sérum frais de bœuf et de sérum de cobaye se trouble assez intensément après un séjour d'une heure au thermostat. Le sérum de bœuf, d'autre part, est doué d'une toxicité très élevée (surtout quand il est frais et même après vieillissement) pour le cobaye, et les doses de 0 cm³ 5 à 1 cm³ injectées dans les veines d'animaux de poids égal à 200 ou 300 grammes provoquent la mort de l'animal au milieu de symptômes qui rappellent ceux du choc anaphylactique. Jaumain a procédé au mélange de sérum de bœuf et de cobaye, qui, mis en présence, précipitent, afin de voir si, à la faveur de ce précipité, la toxicité très élevée du sérum de bœuf ne serait pas diminuée. *C'est ce que l'expérience a démontré.* En effet, il pratiqua un mélange à parties égales de sérum de bœuf frais et d'une solution physiologique stérile (solution « A »), puis il mélange, dans les mêmes proportions, du sérum de bœuf frais avec du sérum frais de cobaye (solution « B »). Les solutions « A » et « B » sont portées à l'étuve pendant deux heures. La solution « B » se trouble. On sépare par une centrifugation énergique le précipité formé dans la solution « B ».

A un cobaye de 275 grammes on injecte dans la veine jugulaire 1 cm³ 5 du mélange « A », ce qui correspond à 0 cm³ 75 de sérum toxique. Cette dose provoque la mort de l'animal en quelques minutes (cinq à dix minutes).

A un cobaye de poids égal on injecte 1 cm³ 8 à 2 cm³ de mélange de la solution « B », soit 1 cm³ de sérum toxique de bœuf. *L'animal ne présente aucun trouble.*

Le précipité recueilli après centrifugation du mélange des deux sérums est émulsionné dans 2 cm³ de sérum physiologique. *L'injection de ce liquide ne gêne nullement le cobaye.*

« On peut donc, conclut Jaumain, protéger l'animal contre une dose sûrement mortelle de sérum très toxique, comme

le sérum de bœuf pour le cobaye, en mélangeant préalablement *in vitro* le sérum toxique à une quantité égale de sérum d'animaux sensibles. Si l'on chauffe à 56 degrés le sérum de cobaye, qui d'ailleurs ne donne avec le sérum de bœuf qu'un précipité à peine décelable à l'agglutination, on ne met pas le cobaye à l'abri des effets toxiques du sérum de bœuf.

Enfin, les expériences de Pasteur-Vallery-Radot, G. Mauriac, Mlle A. Hugo et P. Giraud, nous ont également servi de base. Nous croyons utile de résumer leurs conclusions :

1° Si l'on injecte à un lapin préparé par une protéine déterminée du sérum d'un sujet sensibilisé à cette même protéine, on déclenche, dans la règle, un choc anaphylactique. Cette expérience, pour les auteurs, peut servir de test d'anaphylaxie chez l'homme.

2° En inversant l'expérience, c'est-à-dire en injectant une protéine déterminée à un lapin préparé par le sérum d'un homme sensibilisé à cette même protéine, on ne peut, dans la règle, déterminer de choc anaphylactique.

3° Si l'on injecte à un lapin du sérum de sujet sensibilisé et dont la sensibilisation était démontrée par les phénomènes cliniques, par une cuti-réaction positive, par une épreuve de Prausnitz-Kustner positive, et que l'on pratique l'injection seconde de protéine sensibilisante par voie endoveineuse dans des temps variant de un quart d'heure à plusieurs heures, dans aucun cas le choc anaphylactique n'a été obtenu.

(Dans toute cette série d'expériences le critère anaphylactique a été la mesure de la chute de tension artérielle.)

4° Si l'on injecte à un lapin neuf un mélange de sérum d'un homme sensibilisé et la protéine sensibilisante le mélange étant fait plus ou moins longtemps d'avance, on n'observe pas le moindre trouble anaphylactique.

Toutes ces études expérimentales sur les propriétés des sérums et des antisérums nous ont conduit à retenir un certain nombre de propriétés essentielles que nous avons essayé

de mettre à profit dans la prévention des accidents postsérothérapiques. Nous allons les résumer en mettant en évidence les principales d'entre elles :

1° L'introduction d'une substance protéinique, et d'un sérum en particulier, par voie parentérale provoque de la part de l'organisme dans lequel il est injecté une réaction qui est décelable par la précipito-réaction. Il est impossible de fixer un déterminisme rigoureux à ces précipitines dans la pathogénèse des accidents de la sérothérapie. La plupart des auteurs pensent que la réaction est d'autant plus intense que les accidents eux-mêmes ont été plus graves, généralisés et fébriles (Marfan, Lemaire).

2° Le mélange de sérum et de son antisérum à des doses convenables prévient l'animal en expérience contre les effets nocifs du sérum. On obtient des résultats d'autant meilleurs que le mélange des deux corps sérum et antisérum est plus rapidement réalisé. La voie endoveineuse, où le mélange *in vivo* est le plus intime, paraît expérimentalement la voie de choix.

3° Lorsque l'organisme ne contient plus de sérum et que l'on injecte l'antisérum, celui-ci est susceptible de lui conférer des propriétés hypersensibilisantes. Ces propriétés sont transmissibles, comme le prouvent les expériences d'anaphylaxie passive.

4° Pour que les effets de choc se produisent, il faut que la quantité d'antigène introduite lors de l'injection déchaînante soit supérieure à la quantité d'anticorps développée par l'injection sensibilisante. Si l'un des facteurs est supérieur à l'autre les réactions se feront dans un sens ou dans l'autre, c'est-à-dire dans le sens de l'immunité ou de la réaction anaphylactique.

5° Si l'antigène arrive dans un organisme où des anticorps sont présents ou peuvent être apportés en même temps, tout se passe comme s'il y avait un effet de neutralisation. Tout paraît donc être régi par le rapport antigène et anticorps.

6° L'adjonction à un sérum toxique — et l'on peut dire

que les sérums thérapeutiques équins sont des sérums toxiques — d'un sérum de sujet sensible diminue la toxicité de ce sérum (expériences de Jaumain).

7° Si à un sujet neuf on injecte un mélange de sérum de sujet sensibilisé et la protéine sensibilisante, le mélange étant fait *in vivo*, on n'observe pas de troubles anaphylactiques (travaux de Pasteur, Valery-Radot et ses élèves).

Telles sont les bases qui nous ont servi à utiliser le **sérum de convalescent de maladie sérique dans la prévention des accidents postsérothérapiques.**

Technique.

Nous avons prélevé le sang par ponction veineuse aseptique. Le sang était recueilli dans des ballons de verre Pyrex.

Les donneurs de sérum furent toujours choisis parmi des sujets ayant présenté des accidents sériques graves, fébriles, et qui étaient au déclin de leurs accidents. Autant que possible, les prises de sang étaient effectuées loin des repas, de façon à ne pas avoir de sérum lactescent ou opalescent (bien qu'en dehors de ces conditions on puisse avoir un sérum lactescent).

Le sang était mis à coaguler et la coagulation était obtenue aussi complète qu'on le pouvait. Pour ce, il suffit, pendant la prise de sang, de ne pas souiller les bords du ballon dans lequel on reçoit le sang. La coagulation était parachevée par la centrifugation.

Le sérum ainsi obtenu, dont la stérilité a toujours été vérifiée par l'ensemencement d'un échantillon, est mis en ampoules scellées d'une contenance égale à 10 cm^3 environ. Avec des quantités de sang total égales à 400 cm^3 on obtient facilement une quinzaine d'ampoules de sérum. Chaque fois, on s'assure des réactions sérologiques du sujet au point de vue syphilis et tuberculose. Notons, d'ailleurs, qu'au cas où les réactions sérologiques eussent été positives, le sérum eût été utilisable. En effet, J. Costa (Société de biologie, 1925)

a conseillé, dans ces cas, le formolage des sérums, en additionnant ce sérum de quelques gouttes de la solution à 1/2.000 de la solution à 40 p. 100 du commerce. Ce formolage, suivant J. Costa, permet la conservation aseptique des sérums pendant un temps très long et évite de pratiquer les réactions de Bordet-Wassermann et autres semblables. Le formol n'atteint en rien les propriétés immunisantes des sérums. Nous signalons ce procédé, qui, à l'occasion, permet une manipulation plus facile des sérums et autorise à la rigueur de se servir du sérum d'un sujet atteint de syphilis.

Les ampoules de sérum de convalescent de maladie sérique furent conservées à la glacière de l'Hôpital Saint-André, où elles étaient prises au fur et à mesure des besoins.

Les malades à qui les injections de sérum et d'antisérum furent pratiquées furent suivis pendant une période de trente jours au minimum. On sait que, passé ce délai, il est exceptionnel de pouvoir observer des accidents sériques. Il apparaît même que le délai moyen de quatorze jours, admis par les auteurs classiques, soit assez loin de la vérité, bien des auteurs modernes ayant signalé les accidents sériques du septième au dixième jour.

Avant que de préciser la technique que nous employâmes, il est une objection préjudicielle à laquelle nous voudrions répondre.

L'injection à l'homme de sang total ou de sérum humain est-elle capable de provoquer à elle seule des accidents sériques ?

Rappelons d'abord qu'il est d'un usage maintenant courant de pratiquer la sérothérapie inter-humaine. On l'utilise, en effet, dans la séro-prophylaxie de la scarlatine, de la rougeole, dans le traitement de la poliomyélite antérieure aiguë, des affections typho-paratyphiques, etc., pour ne citer que les principales indications.

De même la pratique des transfusions et immuno-transfusions s'est généralisée, et, eu égard au nombre considérable de ces pratiques, le nombre des accidents imputables à la seule sérothérapie est très limité.

Toutefois un certain nombre d'accidents ont été signalés. Nous en rapporterons les principaux : Théodore Mironesco et Sayer, de Bucarest, rapportent les essais de Leyden, ceux de Reïs et Jacqman, signalent des accidents par l'emploi du sérum de convalescent dans la séro-prévention de la scarlatine. Ces auteurs, il est vrai, pratiquèrent des injections intraveineuses de quantités abondantes de sérum humain allant jusqu'à 50 et 60 cm^3. Ils n'eurent qu'une fois, dans toute la série de leurs essais thérapeutiques, des accidents, qu'ils croient pouvoir rapporter à la sérothérapie, encore qu'ils ne puissent l'affirmer, jugeant qu'il était difficile de dire si les douleurs qu'ils observèrent étaient le résultat de leur traitement sérique ou des complications articulaires de scarlatines frustes.

Pierre-Louis Marie, à la Société médicale des hôpitaux de Paris, relate le cas d'un sujet traité par le sérum de convalescent de typhoïde et qui fit, à la suite de ce traitement, des accidents comparables à ceux que donne la sérothérapie habituelle. Ceux-ci furent, au reste, très bénins et consistèrent en une urticaire légèrement fébrile. Ces accidents apparurent lors de la troisième injection de sérum de convalescent par voie endoveineuse, les intervalles entre les différentes injections avaient été longs. Pierre-L. Marie conclut à la rareté de ces constatations et ajoute qu'il est ordinairement admis que le sérum humain ne constitue pas, à proprement parler, pour un autre homme une « hétéro-albumine ».

Netter, dans une note à la Société de biologie, rapporte le cas d'enfants traités pour poliomyélite par des injections intrarachidiennes de sérum humain. Les injections, constituées par des doses élevées de sérum, étaient répétées pendant trois jours de rang. Les accidents qu'il constate furent ceux d'une maladie sérique de moyenne intensité, mais il ajoute la rareté de pareils cas, puisque, dans sa statistique, ce cas demeura unique, sur une série de plus de 160 injections intrarachidiennes de sérum de convalescent. Dans cette même

note, il oppose cette statistique très favorable à celle des autres statistiques obtenues avec les sérums animaux.

Robert Debré et H. Bonnet, à la Société des hôpitaux de Paris, ont intitulé une communication : *Accidents consécutifs à l'injection à l'homme de sérum humain.* Ils eurent en vue, dans cette note, les accidents consécutifs à l'injection sous-cutanée de sérum de convalescent de rougeole. Leur étude porte sur 1.100 enfants, auxquels ils injectèrent plus de 7 fois du conva-sérum de rougeoleux: « Pendant très longtemps, disent ces auteurs, nous n'avons pas observé d'accidents, et nous avions conclu à l'innocuité des injections sous-cutanées de sérum humain. Cependant quelques incidents sont venus nous montrer notre erreur, quoique jamais il ne nous fut donné d'observer des troubles comparables à ceux de la maladie de von Pirquet. Jamais d'arthralgies, d'adénopathies, d'érythème. Quand ces signes furent constatés, c'est qu'il s'agissait de rougeoles à leur début et qui évoluèrent malgré la sérothérapie. » Les seuls accidents qu'ils observèrent furent des accidents immédiats, mais ce qui nous a paru assez singulier dans cette note, est que les auteurs ajoutent : « La fréquence des accidents fut impossible à préciser, la plupart des enfants n'ayant pas été assez longtemps suivis par nous, mais notre impression est qu'ils ne s'observèrent pas dans plus de 2 à 3 p. 100 des cas. » Ces accidents immédiats ont consisté en œdème local, parfois assez considérable et douloureux, avec apparition d'une zone chaude au point d'inoculation.

On peut retenir de ces données, malgré leur imprécision relative, que la sérothérapie inter-humaine est susceptible de donner des accidents immédiats.

Achard, Touraine (Congrès français de médecine, 1912), estiment que l'anaphylaxie autogène ou isogène n'existe pas. « On ne peut, disent-ils, anaphylactiser un sujet d'une espèce donnée avec son propre sérum ou ses propres albumines, pas plus qu'on ne peut le faire avec du sérum d'un sujet de son espèce. » Ces données confirment celles de Ch. Richet (1910)

qui montra qu'on ne pouvait chez certains animaux déterminer de séro-anaphylaxie homogénique. Toutefois Widal, Abrami et Brissaud estiment que l'auto-anaphylaxie sérique peut se manifester si l'injection est faite par la voie endoveineuse et peut dans ces conditions se réaliser lors de la primo-injection. Pour ces auteurs, les accidents sont d'autant plus fréquents que le sérum a subi certaines préparations qui ont pour effet de rendre plus hétérogènes les albumines qu'il contient. C'est ainsi que lorsque le sérum est réinjecté le plus tôt possible après la prise de sang (2 à 3 heures) les effets anaphylactiques sont exceptionnels. Tout au contraire ils s'observent si on laisse le sérum séjourner à l'étuve une journée ou davantage. Widal et ses collaborateurs pensent que l'organisme humain est presque toujours en état de sensibilisation anaphylactique, du fait qu'il circule toujours en lui quelques albumines hétérogènes.

Cette conception s'accorde donc avec celle de la majorité des auteurs, qui considèrent que les accidents anaphylactiques consécutifs à l'emploi de sérum humain s'observent exceptionnellement, et que les quelques fois où l'on peut les enregistrer sont les cas où la sérothérapie a été utilisée par voie endoveineuse.

Cependant François Moutier et Jean Rachet (*Presse médicale*, 1923) ont signalé des accidents à la suite de pratiques anto-hémothérapiques. Jamais, sur plus de 400 injections qu'ils pratiquèrent, ils ne purent observer d'accidents graves rappelant ceux du choc anaphylactique, mais une fois, après l'injection, ils notèrent l'apparition d'un érythème polymorphe siégeant au niveau des avant-bras, des mains et des cuisses, avec quelques arthralgies, une légère élévation thermique avec céphalée et malaise général. Chez un autre malade, trois heures après l'injection, survint un prurit très intense avec cuisson. Ces deux auteurs concluent que l'on peut observer des accidents identiques dans l'auto-hémothérapie et dans l'auto-sérothérapie, qui peuvent chez un même individu déclencher des accidents très superposables.

Tout en tenant compte des faits rapportés par ces deux auteurs, nous pouvons toutefois dire qu'il est regrettable qu'ils ne donnent pas les quantités exactes d'auto-sang qui furent injectées quand apparurent les accidents qu'ils signalent. D'autre part, le titre même de leur article : *Incidents et accidents de l'auto-hémothérapie*, n'est peut-être pas assez complet. Il eût été préférable d'y ajouter de l'auto-hémothérapie *en série*; car les accidents mentionnés se produisirent lors des quatrièmes injections. En effet, comme le font remarquer Moutier et Rachet, « l'auto-hémothérapie, qui vise le plus souvent à une désensibilisation anaphylactique, agit quelquefois par le mécanisme même du choc qu'elle cherche à combattre ». Dans ce cas apparaît, une fois encore, imprécise la limite entre l'état anaphylactique et l'état d'immunité. Disons, enfin, que dans les cas rapportés par Moutier et Rachet les sujets auxquels on pratiqua des injections d'auto-sang étaient des eczémateux, des urticariens, etc., et l'on sait la susceptibilité très spéciale de ces sujets aux injections de sérum.

Sureau et E. Poliacco, à la Société française d'hématologie (1933), signalèrent des accidents consécutifs aux transfusions, quoique les précautions habituelles aient été prises du côté des groupes sanguins. Ils qualifient les accidents observés « d'intolérances séro-sériques ». Ces intolérances peuvent déterminer des chocs graves comparables aux manifestations anaphylactiques. Ceci prouve qu'à côté des incompatibilités séro-globulaires, il en existe d'autres, rares il est vrai, que les auteurs rangent dans la catégorie « des intolérances séro-sériques ». Ces faits avaient déjà été signalés par Nathan et Grudmann, qui avaient démontré l'intolérance de certaines peaux à l'égard du sang homologue du même groupe sanguin. Ces mêmes phénomènes ont été appelés par Joltrain et M. P. Weill des « instabilités sanguines » qui pourraient expliciter nombre de réactions graves post-transfusionnelles.

C'est pourquoi bien des auteurs, à la suite des travaux

de Challier, paraissent préférer, chaque fois que c'est possible, l'auto-sérothérapie à l'auto-hémothérapie.

Nous pensons que les accidents consécutifs à l'auto-hémothérapie et à l'auto-sérothérapie demeurent assez rares sinon exceptionnels, et, dans une thèse récente sur l'hémo-nocivité (Boursat, Thèse Paris, 1934), nous n'avons pas relevé d'observations se rapportant à cette pratique.

Même après vérification des groupes, l'auto-hémothérapie est susceptible de déterminer des accidents que l'on n'observe pas après les pratiques auto-sérothérapiques. Dans sa longue pratique de l'auto-sérothérapie, pour des raisons diverses, Challier dit n'avoir jamais eu d'incidents ou d'accidents susceptibles de retenir l'attention. Quand, avec l'auto-hémothérapie ou avec les transfusions, on put observer des accidents, ce fut quand les injections étaient faites par voie endoveineuse ou par voie intrarachidienne. Jamais, d'ailleurs, les accidents constatés dans ces cas n'eurent l'intensité des réactions que l'on observe communément dans la maladie de von Pirquet et Schick. En effet, Slatineanu et M. Cuica, qui ont étudié les variations de la toxicité des sérums (*Comptes rendus de la Société de biologie*, 1911), estiment que le sérum humain est un des moins toxiques. Cette toxicité, normalement faible par rapport à la toxicité des différents sérums animaux, baisse très rapidement : trois heures après la prise de sang, la toxicité commence déjà à baisser sensiblement, et cette baisse devient plus évidente encore après vingt-quatre ou trente-six heures, pour devenir en quelques jours trois ou quatre fois plus faible que celle du sérum normal.

Ces constatations ne s'accordent pas intégralement avec celles de Besredka, pour qui la toxicité du sérum humain ne baisse que de moitié onze jours après la saignée.

Notre conva-sérum n'a jamais été utilisé dès sa préparation, mais, au minimum, huit à dix jours après sa mise en ampoules. Signalons, enfin, que la conservation d'un sérum à la glacière ne modifie pas sa toxicité.

Avant que de détailler la technique que nous employâmes dans la prévention de la maladie sérique et de donner les résultats de nos observations, il est un point sur lequel nous voulons attirer l'attention :

Nous avons voulu essayer, à défaut de sérum de convalescent de maladie sérique *le sérum de sujets qui, ayant été soumis à la sérothérapie, n'avaient pas présenté dans les délais habituels d'accidents sériques caractérisés ou même de tout petits incidents.* C'était pour essayer d'utiliser le sérum de sujets que l'on peut qualifier de « séro-résistants ».

Tout d'abord, ce sérum mis en présence du sérum à injecter ne nous a jamais donné de réaction de précipitation, comme l'antisérum recueilli chez des sujets convalescents de maladie sérique.

Ces faits permettent peut-être de tenter une explication des accidents singuliers observés par Jeambreau et Gillard. En effet, il fut donné à ces auteurs de suivre des accidents immédiats avec troubles bulbaires, dilatation papillaire, relâchement des sphincters et mort consécutive, après avoir injecté à un malade qui auparavant avait été soumis *sans réaction* à la sérothérapie antitétanique, du sang d'un blessé qui venait de subir une injection de ce même sérum antitétanique.

Sur 15 sujets qui reçurent un mélange à parties égales de sérum antitétanique et de sérum de sujets séro-résistants, nous eûmes 7 fois des réactions sériques capables de retenir l'attention, et 2 fois une simple élévation thermique, survenant les huitième et neuvième jours.

Nous en avons conclu, après avoir expérimenté le conva-sérum, que le sérum de sujets ayant reçu un sérum thérapeutique auquel ils ne manifestent aucune intolérance *est incapable, quand on le mélange à un sérum thérapeutique, de prévenir à coup sûr la maladie sérique.*

Les résultats du mélange sérum et conva-sérum.

Nos recherches se divisent en primo-injection, secundo-injection, tertio-injection. Le conva-sérum que nous avons

utilisé a toujours été jusqu'ici le sérum de sujets convalescents d'une maladie sérique consécutive à l'injection de sérum *antitétanique*.

Pour chaque série, et chaque cas particulier, quand il sera nécessaire, nous détaillerons la technique suivie.

Nous étudierons les résultats de :

1° 58 cas de primo-injection;
2° 6 cas particuliers de primo-injection;
3° 3 cas de primo-injection où une sérothérapie polyvalente fut appliquée avec le conva-sérum;
4° 12 cas de secundo-injection;
5° 3 cas de tertio-injection.

Nous avons donc, au total, observé 82 malades chez lesquels nous pratiquâmes des injections dans des circonstances diverses de conva-sérum.

La première série d'observations se rapporte à 58 malades. Tous ces malades ont été pris au hasard des nombreux accidentés qui fréquentent le service des « pansements externes » et des salles de chirurgie de l'Hôpital Saint-André.

Ces 58 malades reçurent 10 cm^3 de sérum antitétanique et 10 cm^3 de notre conva-sérum (sérum de convalescent de maladie sérique due à une injection de sérum antitétanique).

Le mélange des sérums a été fait extemporanément, en introduisant dans une seringue le sérum antitétanique, puis le conva-sérum.

Si le mélange est opéré rapidement, il ne se produit aucun trouble. Si le mélange est fait lentement, on peut observer au début un léger trouble qui ne tarde pas à disparaître quand on a dépassé 3 cm^3 environ de conva-sérum. Tous ces sujets ont été suivis pendant trente jours au moins. D'emblée, la dose totale de 20 cm^3 a été introduite par voie sous-cutanée.

Chez ces 58 sujets, nous n'avons pu déceler la moindre réaction susceptible d'être rapportée à des manifestations post-sérothérapiques (éruption, arthralgies, fièvre, adénite, etc.).

Parmi les cas de primo-infection, nous devons faire une mention spéciale à 6 d'entre eux. Ils ont trait à des malades qui reçurent le conva-sérum *cinq ou vingt-quatre heures* environ après leur injection de sérum antitétanique. Ces 6 malades se comportèrent comme les précédents et ne donnèrent aucune manifestation postsérothérapique.

Observation I. — Lab... (Raymond), salle 10, couchette 8 *bis*.

Accidenté le 9 avril 1933. Plaie de la tête, contusion de l'épaule droite.

Reçoit, le 9 avril, 10 cm³ de sérum antitétanique.

Le 10 avril au matin (quatorze heures après l'injection de sérum antitétanique), reçoit 10 cm³ de conva-sérum. Pas de réaction locale ou générale.

Observation II. — Gau... (Jean), 31 ans, salle 11 *bis*, lit 28.

Plaie du crâne, décollement de l'oreille.

19 avril, à 1 heure, reçoit 10 cm³ de sérum antitétanique.

A 9 heures, le même jour, reçoit 10 cm³ de conva-sérum. Suites excellentes.

Observation III. — Dauq... (Louis) (Service de M. le Prof. Chavannaz).

Phlegmon de la main consécutif à un panaris du pouce.

Opéré le 10 mai 1933. Reçoit avant l'opération 10 cm³ de sérum antitétanique.

Douze heures après 10 cm³ de conva-sérum. Pas d'accidents sériques.

Observation IV. — Ricat... (Paul), 17 ans, salle II, lit 6.

Plaie de la main, accident du travail.

Reçoit, le 12 juin 1933, à 18 heures, 10 cm³ de sérum antitétanique.

Le 13 juin, à 15 heures, 10 cm³ de conva-sérum. Pas d'accidents sériques.

Observation V. — Duv... (Léopold), 43 ans.

Morsure de la main droite par un chien. Plaie profonde de la face dorsale avec gros œdème et traînées lymphangitiques.

Reçoit, le 4 juillet 1933, à 10 heures, 10 cm³ de sérum antitétanique.

Le 5 juillet, à 9 heures, 10 cm³ de conva-sérum. Pas d'accidents sériques.

Observation VI. — H... (Fernand), 19 ans.

Plaie contuse de la jambe gauche.

Rejoit, le 16 juillet, à 18 heures, 10 cm³ de sérum antitétanique.

Le 17 juillet, à 9 heures, 10 cm³ de conva-sérum. Pas d'accidents sériques.

Dans cette première série d'observations concernant des cas de primo-injection, trois autres nous semblent dignes de retenir l'attention. Elles ont trait à des sujets qui reçurent du sérum antitétanique, antigangréneux polyvalent et antistreptococcique de Vincent. Ces trois malades reçurent, en plus, du conva-sérum dans des conditions que nous allons préciser. Aucun d'eux ne présenta de réaction sérique. On ne saurait juger d'une méthode sur trois cas, ce point est évident, mais si l'on songe à la fréquence toute particulière avec laquelle le sérum antigangréneux donne des accidents, on peut, dans les cas que nous relatons, être pour le moins surpris de ne pas avoir eu à compter avec eux.

Premier cas. — Lalan... (Roger), 20 ans. Hospitalisé dans le service de M. le Docteur Charbonnel, le 13 mars 1933, pour fracture de la base du crâne et plaies multiples.

Reçoit dès son arrivée à l'hôpital :

Sérum antitétanique, 10 cm³;

Sérum antistreptococcique de Vincent, 30 cm³;

Sérum antigangréneux polyvalent, 40 cm³;

Conva-sérum, 15 cm³ (conva-sérum antitétanique).

Suivi pendant trente jours, n'a jamais présenté de maladie sérique.

Deuxième cas. — Dub... (Jean), 74 ans. Hospitalisé dans le service de M. le Docteur Parcelier, le 18 mars 1933, pour contusions mul-

tiples et fracture ouverte de la jambe. Etant donné son âge, et craignant des complications pulmonaires, la sérothérapie suivante est instituée :

Sérum antistreptococcique de Vincent, 10 cm³;
Sérum antipneumococcique de l'Institut Pasteur, 10 cm³;
Sérum antitétanique et conva-sérum : ââ 10 cm³.

Ce malade n'a jamais présenté d'accidents sériques.

Troisième cas. — Dorfol... (Joseph), 28 ans. Ecrasement du pied, Hospitalisé dans le service de M. le Docteur Charbonnel, le 8 mai 1933.

Reçoit, après traitement chirurgical de sa plaie :

Sérum antitétanique et conva-sérum : ââ 10 cm³;
Sérum antigangréneux polyvalent, 30 cm³.

Pas d'accidents sériques à signaler.

La deuxième série d'observations se rapporte à 12 cas de « secundo-injection ». Ces malades avaient tous eu antérieurement et dans des délais variables des injections de sérums (sérum antidiphtérique-antitétanique). Nous les avons vus à l'occasion d'accidents nécessitant une injection de sérum antitétanique.

Ces 12 malades se divisent de la façon suivante :

8 d'entre eux se souvenaient avoir eu des maladies sériques (urticaire, arthralgies).

4 paraissaient s'être révélés des sujets séro-résistants. A ces 12 malades nous avons injecté *d'abord* le conva-sérum seul, à la dose de 10 cm³, puis *aussitôt après*, par la même aiguille, un mélange de 5 cm³ de conva-sérum et de 10 cm³ de sérum antitétanique (5 fois) ou les 10 cm³ de sérum antitétanique (7 fois) sans être mélangé au conva-sérum.

Ces 12 malades ne nous ont jamais manifesté d'accidents sériques.

La troisième série d'observations a trait à 3 cas de « tertio-injection ».

Sur ces trois, nous n'en retiendrons que deux, car, pour le

troisième, si nous n'avons pas observé d'accidents immédiats, nous ne savons pas s'il ne s'est pas manifesté d'accidents tardifs, le malade ayant été perdu de vue.

Observation I. — Haus... (Georges), 45 ans.

Accident du travail. Plaie profonde de la main droite. Vient, le 20 septembre 1931, à l'Hôpital Saint-André (pansements externes).

A reçu depuis 1928, à deux reprises différentes, du sérum antitétanique.

Ces deux fois, l'injection a été pratiquée suivant la méthode de Besredka. Malgré cette méthode, les deux fois, dans les trois jours qui ont suivi l'injection, a présenté des accidents sériques graves, prolongés, fébriles. Ce n'est pas sans appréhension qu'il accepte de recevoir une troisième fois du sérum antitétanique.

Nous injectons par voie *intra-musculaire* 10 cm³ de conva-sérum. Puis aussitôt après, par voie sous-cutanée, un mélange de 10 cm³ de sérum antitétanique et 5 cm³ de conva-sérum.

Pas d'accidents ni immédiats, ni lointains. Ce résultat nous a paru d'autant plus favorable que les deux fois précédentes la réaction sérique avait été très intense, précoce, et que ce sujet, de plus, avait présenté dans l'enfance des crises d'asthme légitimes.

Observation II. — Mon... (Jean), 36 ans. Boucher à l'Hôpital Saint-André.

A reçu en mai 1929, à la suite d'une coupure par couteau de boucherie, 10 cm³ de sérum antitétanique. Sept jours après, accidents sériques (urticaire, fièvre, adénopathies).

En juillet 1930. Plaie de l'index droit. On lui injecte, après avoir pratiqué la *méthode de Besredka*, 10 cm³ de sérum antitétanique. Quatre jours après, nouvelle maladie sérique grave nécessitant huit jours de repos.

En octobre 1931, il est conduit au Pavillon des pansements externes pour une esquille osseuse, plantée dans son pouce droit. En raison de la septicité de l'esquille, de la profondeur de la plaie, on décide lui faire une nouvelle injection de sérum antitétanique.

On lui injecte dans la fesse 10 cm³ de conva-sérum. Une heure après, par voie sous-cutanée, on injecte *d'emblée* 10 cm³ de sérum antitétanique. Pas d'accidents immédiats, ni lointains, ni locaux, ni généraux.

Ce malade est, en plus, un très gros éthylique.

On ne saurait trop répéter qu'il faut beaucoup de circonspection et beaucoup d'esprit critique pour juger de la valeur d'une méthode thérapeutique, et plus encore peut-être pour juger d'une statistique en matière d'accidents sériques. Toutes les méthodes comptent des succès; on oublie peut-être trop souvent le nombre de sujets qui résistent très bien à l'injection de sérum; c'est pourquoi nous avons essayé d'étudier au point de vue expérimental l'action du conva-sérum.

Avant que d'entreprendre cette étude, nous nous devons de relater 2 cas où, malgré l'emploi du conva-sérum, nous pûmes noter une réaction.

Le premier a lieu à une injection de sérum antitétanique mélangé à 10 cm³ de conva-sérum, pratiquée chez une sage-femme atteinte de maladie de Quinke. Malgré le conva-sérum, la face externe de la cuisse droite, où l'injection avait été faite, présenta le deuxième jour un léger œdème dur avec douleur et la tuméfaction. Cependant la malade demeura apyrétique. Le tout disparut en huit heures environ. Signalons l'absence de prurit.

La deuxième observation se rapporte à un brûlé (hospitalisé dans le service de M. le Prof. Chavannaz). Brûlure des bras, du thorax et des jambes. Au septième jour, au point d'injection du mélange sérum et conva-sérum, on note une papule légèrement prurigineuse, de la taille d'une pièce de 50 centimes.

Expérimentation.

La partie expérimentale de ce travail comporte différents points dont nous avons tenté l'étude. Notre expérimentation a été faite chez l'homme et sur des lapins.

Chez l'homme, nous étudierons :

1° Les résultats obtenus par l'injection à partie égale de sérum homologue et de sérum hétérologue (antitétanique de l'Institut Pasteur dans ce cas);

2° Les résultats des intradermo-réactions pratiquées soit avec du sérum antitétanique, soit avec le mélange sérum-conva-sérum.

Chez le lapin, nous étudierons :

1° Les propriétés biologiques du sérum dit « anaphylactique »;

2° Les résultats des intradermo-réactions au sérum et au mélange sérum plus conva-sérum, pratiquées chez des animaux probablement sensibilisés par une injection de sérum;

3° L'action expérimentale chez le lapin du conva-sérum dans la prévention de la maladie sérique de cet animal.

Nous pensons que le sérum de malades convalescents de maladie sérique est un sérum « remanié » (1), dont les propriétés biologiques sont les propriétés nouvelles, et, si le pouvoir précipitant et celui-ci vis-à-vis du sérum homologue ne résume pas toutes les propriétés nouvelles, du moins il peut être un témoin. Ne connaissant pas, d'ailleurs, la nature intime des accidents sériques, il est impossible de dire si les modifications des propriétés du sérum en sont la conséquence ou la cause. C'est là un point par trop litigieux pour que nous nous risquions à prendre parti.

Toutefois certains faits méritent de retenir longuement l'attention : ce sont les travaux de Fonteyne et ceux de Blaizot en particulier.

Fonteyne (*Journal de physiologie et de pathologie générales*, 1910) a publié une note sur le rôle du mélange des sérums dans le déterminisme des accidents anaphylactiques et des chocs sériques. Voici ce qu'en substance il dit :

---

(1) Nous employons intentionnellement ce terme sans doute très vague, car nous n'en avons pas trouvé qui soit plus adéquat, en raison de l'imprécision qui règne sur la pathogénie des accidents sériques.

« Si l'on cherche à produire l'anaphylaxie chez le cobaye en lui injectant à plusieurs reprises, au lieu d'un sérum hétérologue un mélange de deux sérums hétérologues, ou le mélange d'un sérum hétérologue avec un sérum homologue, on fait des constatations intéressantes :

» Si le mélange de *deux sérums hétérologues* est injecté *aussitôt après avoir été mis en contact*, les manifestations anaphylactiques se produisent énergiquement, comme si l'expérience était faite avec un sérum hétérologue.

» Si le mélange des *deux sérums hétérologues* est injecté après que ces deux sérums aient été en contact pendant huit jours, les phénomènes anaphylactiques sont tardifs, peu intenses et peu durables.

» Si le mélange de sérum *hétérologue* et de sérum *homologue* est pratiqué, *l'anaphylaxie fait entièrement défaut*. Il se fait donc de véritables combinaisons entre deux sérums qui restent en contact prolongé. »

On peut donc conclure des faits énoncés par Fonteyne que dans les conditions expérimentales réalisées par lui c'est l'adjonction au sérum *hétérologue* d'une certaine quantité de sérum *homologue* (à condition que le contact entre les deux sérums se soit prolongé pendant huit jours) qui a évité la production de manifestations anaphylactiques.

Le sérum homologue, *normal*, à condition d'être mis en contact, pendant un temps suffisamment prolongé, avec le sérum *hétérologue*, serait donc susceptible d'empêcher la production du choc anaphylactique.

Nous avons vu chemin faisant que chez l'homme l'injection d'un mélange à parties égales de sérum antitétanique et de sérum humain (sérum de sujets ayant reçu du sérum antitétanique et n'ayant pas présenté de manifestations sériques) ne nous avait pas, dans un certain nombre de cas, permis de prévenir l'apparition des accidents postsérothérapiques.

Ces faits s'accordent avec ceux signalés par Fonteyne.

Mais ce sont surtout les travaux de Blaizot (*Comptes rendus de la Société de biologie*, 1910) qui nous paraissent pleins

d'intérêt, en montrant à quel point sont spéciales les propriétés du « sang anaphylactique », puisque ces propriétés sont telles qu'elles arrivent à désensibiliser des animaux anaphylactisés.

Sans doute pourra-t-on nous objecter que l'on ne saurait identifier à tout coup accidents sériques et accidents anaphylactiques. Nous répondrons qu'il n'en demeure pas moins vrai que si la plupart des auteurs discutent le mécanisme même de ces accidents, ils s'accordent à les reconnaître comme de nature anaphylactique.

Voici ce que dit Blaizot au sujet des propriétés du sang anaphylactique :

Soit deux lapins : On en prend un comme témoin, et, vingt-quatre jours après l'injection sensibilisante, ce lapin reçoit dans les veines 5 cm³ de sérum de cheval. Au bout de deux minutes, il tombe paraplégique et reste paraplégié pendant quinze minutes.

Un autre lapin reçoit dans les veines, vingt-huit jours après l'injection sensibilisante, 10 cm³ de sang anaphylactique (ce sang, dit anaphylactique, est du sang d'animal ayant présenté un choc anaphylactique typique).

Il ne se produit aucun trouble. Au bout de une heure et demie, on lui injecte 5 cm ³ de sérum de cheval dans les veines. Il *ne se produit encore aucun trouble.*

On prend 3 lapins. Ils sont éprouvés de la façon suivante vingt-sept jours après la dernière injection sensibilisante.

L'un d'eux est le témoin, et reçoit dans les veines 1/4 de centimètre cube de sérum de cheval. Au bout de deux minutes, il tombe paraplégié.

Le deuxième lapin reçoit dans les veines 8 cm³ de sang anaphylactique. *Il ne se produit aucun trouble.*

Cinq minutes après, on lui injecte 5 cm³ de sérum de cheval normal dans les veines. *Il ne présente aucun trouble.*

Le 3ᵉ lapin, traité exactement comme le premier, se comporte de la même façon.

« Cette désensibilisation produite sans antigène est évi-

demment, dit Blaizot, un phénomène important, mais il reste à savoir si l'on ne pourrait pas aussi bien la produire avec du sang frais de lapin normal ou avec du sang anaphylactique ayant perdu sa toxicité par le vieillissement de quelques heures. »

Il résulte des expériences de Blaizot que non seulement le sang anaphylactique est incapable de déterminer des accidents anaphylactiques, mais il est encore susceptible de prévenir les accidents qui, sans lui, se produisent d'une façon quasi fatale, la réinjection du même antigène à un organisme préalablement sensibilisé étant suivie d'accidents anaphylactiques.

Le sang anaphylactique est bien doué de propriétés nouvelles; ces propriétés apparaissent être, en quelque sorte, l'inverse (si l'on peut dire qu'un phénomène est l'inverse d'un autre) de celles qui permettent, au contraire, la transmission de l'anaphylaxie passive.

Nous avons repris, en les modifiant légèrement, les expériences de Blaizot.

Soit 6 lapins :

Le 1er et le 6^{e}, sensibilisés par une injection intraveineuse de sérum de cheval (7 cm^3 d'Hémostyl Roussel). Ils reçoivent, le vingt et unième jour après l'injection sensibilisante, 5 cm^3 du même sérum. Ils présentent quelques minutes après des phénomènes de choc anaphylactique, classiques dans leurs manifestations.

Les 2^{e}, 3^{e}, 4^{e} lapins, sensibilisés dans les mêmes conditions que le 1er, reçoivent, le vingt-deuxième jour après leur injection sensibilisante, 8 cm^3 de sérum anaphylactique (sérum prélevé quelques heures après le choc sur les lapins n° 1 et n° 6). Nous n'avons observé aucun choc ni aucun phénomène morbide.

Cinq minutes après, nous avons injecté par voie endoveineuse à chacun de ces lapins 5 cm^3 de sérum de cheval (Hémostyl Roussel). Aucun des lapins n^{os} 2, 3, 4 n'a manifesté de troubles.

Le lapin n° 5, sensibilisé dans les mêmes conditions que les autres, reçoit le vingtième jour, par voie endoveineuse, 10 cm³ de sérum de lapin normal. L'injection est bien supportée, ce qui semble démontrer que la séro-anaphylaxie homogénique a été bien étudiée chez différents animaux, le chien en particulier, par Ch. Richet (*Journal de physiologie et de pathologie générales*, 1920). Cet auteur a montré qu'elle n'existait pas pour cet animal.

Cinq minutes après l'injection de sérum homologue, nous avons injecté par voie intraveineuse 5 cm³ de sérum de cheval (Hémostyl). Le lapin n° 5 est mort présentant un choc anaphylactique typique.

De ces expériences, plusieurs conclusions se dégagent :

1° Le sérum anaphylactique jouit des mêmes propriétés que le sang anaphylactique;

2° Ces propriétés sont telles qu'elles permettent de prévenir l'apparition d'accidents anaphylactiques;

3° Le sérum frais de lapin normal, non sensibilisé, non anaphylactisé, est incapable de prévenir les accidents anaphylactiques (lapin n° 5).

Nous dirons donc :

a) Qu'expérimentalement, l'injection préventive de sérum anaphylactique à un animal préalablement sensibilisé à un antigène donné le met à l'abri des accidents dus à la réinjection de ce même antigène;

b) Qu'expérimentalement, l'injection de sérum homologue normal à un animal préalablement sensibilisé à un antigène donné est incapable de prévenir chez cet animal les accidents dus à la réinjection de ce même antigène.

La différence entre ces deux résultats tient exclusivement à l'injection préventive de sérum anaphylactique.

Chez l'homme, les résultats que nous avons obtenus par l'injection de conva-sérum de maladie sérique semblent démontrer que le conva-sérum prévient la maladie sérique dans les cas de primo-injection et dans les cas de réinjection (12 cas).

De même, les essais infructueux que nous avons tentés en

injectant à des sujets sensibilisés antérieurement (4 cas) du sérum de sujets n'ayant pu réagir à l'injection de sérum, et que nous appelons sujets séro-résistants, démontrent l'inefficacité de cette méthode.

Une dernière conclusion se dégage également de ces faits :

Lors d'une primo-injection, on peut prévenir l'apparition des accidents sériques en injectant le mélange sérum plus conva-sérum.

Dans les cas de réinjection, il vaut mieux injecter d'abord et seul le conva-sérum, puis aussitôt après la dose totale de sérum. En procédant ainsi, dans 12 cas de réinjection, nous avons mis nos sujets à l'abri des accidents sériques, si fréquents au cours des réinjections.

Expérimentalement, nous avons voulu avoir encore un contrôle différent de l'action de ce sérum anaphylactique, et, dans ce but, nous nous sommes inspiré des recherches expérimentales de Mason Knox, Moss et Brown (*Journ. of Exp. Med.*, 1910). Nous étudierons tout d'abord les travaux de ces auteurs et nous montrerons ensuite les résultats que nous avons obtenus.

Ces auteurs étudièrent la sensibilité du lapin au sérum de cheval, en étudiant les résultats des intradermo-réactions au sérum pratiquées chez ces animaux. « On peut, en effet, se faire une idée de l'état général de l'organisme vis-à-vis d'un agent déterminé en interrogeant seulement un point limite de son territoire cutané. »

Mason Knox, Moss et Brown, prirent un lot de 20 lapins (10 ♀ et 10 ♂) de poids sensiblement égal; 2 lapins furent réservés comme contrôle; les 18 restants furent inoculés par voie endoveineuse avec des quantités de sérum équin variant (de 0,1 à 5 cm^3).

Quelques jours (six à huit) après cette première injection de sérum, on pratiqua à nouveau, par voie endoveineuse, des injections de 0 cm^3 1 de sérum équin dilué au 1/10 dans l'eau physiologique. Il ne se produit aucune réaction. Cela s'explique par le fait que ces animaux sont encore en état d'incubation anaphylactique.

De même, le sixième jour, certains lapins reçoivent 0 cm^3 1 de sérum équin, par voie intradermique, dans la peau de l'abdomen, soigneusement rasée. On ne note aucune modification.

Le dix-neuvième jour, ces mêmes lapins reçoivent, toujours dans la peau de l'abdomen soigneusement rasée, 0 cm^3 1 de sérum équin dilué dans l'eau physiologique. On remarque qu'ils présentèrent, pour la plupart, une réaction locale intense.

La réaction locale typique se manifeste ainsi : Après l'injection intradermique, la bulle disparaît et l'on ne note rien pendant les dix à douze premières heures. Après quoi la peau montre une légère rougeur et une légère infiltration, et, quand on la prend dans un pli, elle paraît épaissie. Le gonflement et la rougeur s'accroissent pendant vingt-quatre heures; on note une augmentation de la température locale. Les réactions moins sévères montrent seulement de l'infiltration au point d'inoculation, avec peu de rougeur.

Il peut y avoir des réactions plus intenses avec plus de phénomènes nécrotiques.

Enfin, on peut noter des modalités différentes, des réactions positives précoces, des réactions positives tardives; il y a lieu de tenir compte de variations individuelles (sujets hypersensibles ou encore peu résistants, tel un lapin qui, pendant deux mois et demi d'observation, ne montra aucune susceptibilité au sérum de cheval).

Histologiquement, Knox, Brown, Moss, étudièrent la lésion qui présente des caractères inflammatoires spéciaux.

Parallèlement, ces auteurs montrèrent que des lapins injectés avec du sérum de lapin normal et éprouvés ensuite, à différentes reprises, par des injections intradermiques de sérum de lapin normal ne donnèrent pour ainsi dire pas de réaction positive.

Ils conclurent de leurs travaux que :

Dans les conditions expérimentales où ils se sont placés,

les animaux sensibilisés avec des doses variables de sérum équin montrent, après injection intradermique, de 0 cm³ 1 à 1 cm³ de ce même sérum, entre le quatorzième et le dix-neuvième jour, rarement plus tard, une réaction positive apparaissant de douze à vingt-quatre heures après l'injection, passant par un maximum entre vingt-quatre et trente-six heures, caractérisée par une papule de 3 à 5 centimètres de diamètre, avec à ce niveau des troubles qui, macroscopiquement et microscopiquement, s'apparentent aux réactions inflammatoires.

Ce procédé permettrait également, non seulement de fixer l'apparition de l'état anaphylactique, mais aussi de déterminer la plus petite dose anaphylactisante.

Nous avons repris les expériences de la façon suivante .

On prend un lot de 5 lapins de poids sensiblement égal; on épile soigneusement la peau de l'abdomen.

1 lapin est injecté avec 5 cm³ de sérum de cheval (Hémostyl) par voie endoveineuse.

Le dix-huitième jour, on pratique par voie endoveineuse une injection de 5 cm³ de même sérum. L'animal fait un choc anaphylactique mortel. On le saigne; son sang est prélevé soigneusement et son sérum est isolé par coagulation et centrifugation.

Les 4 autres lapins reçoivent tous 3 cm³ de sérum équin (Hémostyl).

Le dix-huitième jour, on leur épile soigneusement la peau de l'abdomen avec la pâte épilatoire. Quand les phénomènes inflammatoires dus à l'épilation sont passés, c'est-à-dire deux jours après, vingt jours donc après l'injection sensibilisante, on les éprouve de la façon suivante :

2 reçoivent par voie intradermique 1 cm³ de sérum de cheval. Les 2 font, dans les délais stipulés par les auteurs, douze heures après l'injection, une réaction locale inflammatoire des plus caractérisées.

Les 2 autres, le même jour, reçoivent par voie intradermique 1 *cm³ du mélange à parties égales de sérum de*

cheval (Hémostyl), *plus sérum anaphylactique* (sérum du lapin ayant présenté le choc).

Ces 2 lapins ne présentent ni réaction locale, ni réaction générale. La bulle intradermique s'est effacée et n'a pas réapparu.

Ces lapins sont, au point de vue de leur réaction cutanée, dans le même état que ceux de Knox pendant leur période d'incubation anaphylactique.

Le test a été répété, dans les mêmes conditions (mélange à parties égales de sérum, plus sérum anaphylactique), les vingt-quatrième et vingt-septième jours. La réaction a toujours été négative.

Ces faits s'accordent assez bien avec ceux signalés par Nicolle, Besredka, Anderson et Rosnau.

Ces auteurs avaient montré que :

1° les animaux réinjectés pendant la période dite d'incubation anaphylactique, non seulement n'étaient pas tués, mais encore voyaient, du fait de réinjection pendant cette période, leur hypersensibilité diminuer.

2° et, c'est là le point le plus intéressant, sur des cobayes ou des lapins qui survivaïent au choc anaphylactique, il leur fut impossible d'avoir de test positif (intradermoréaction à l'antigène homologue à l'injection sensibilisante et déchaînante) pendant les trente-six heures qui suivirent ce choc.

Le choc paraissant donc inhiber la réaction locale, comme notre sérum anaphylactique additionné au sérum équin empêche la réaction locale de se produire.

Nous nous sommes précédemment étendu sur l'action expérimentale du sérum et de l'antisérum. Nous rappelons que Marfan et Lemaire et Weill-Halle ont montré que tout était réglé suivant deux processus : d'une part, le rapport entre sérum et antisérum, et, d'autre part, le mode d'introduction du sérum et de l'antisérum.

Ces auteurs avaient pris comme critère de la formation de l'antisérum le moment où le sérum injecté avait disparu

de l'organisme de l'animal en expérience, se rendant compte de ce phénomène par la pratique de la réaction de Tchistowitch. Or, leurs résultats avaient été inconstants.

Nous avons pensé que le moment de production de ce que l'on appelle l'antisérum est peut-être inconstant, et nous avons pris comme critère, non pas la réaction de précipitation, mais la disparition des accidents sériques.

Voici les résultats de nos constatations :

2 lapins sont entièrement épilés, et, après leur épilation, on leur injecte dans la veine de l'oreille 5 cm^3 de sérum de cheval (Hémostyl Roussel).

Les 2 premiers lapins traités de la sorte sont morts. Nous ne pensons pas devoir incriminer la toxicité du sérum, mais le fait que nous avions laissé imprudemment ces lapins épilés à l'extérieur, sans précautions particulières. Aussi, pour les 2 suivants, avons-nous agi avec ménagement. La cage fut protégée et maintenue dans une pièce très chauffée. Les 2 lapins vécurent normalement. Le seizième jour, chez l'un, nous pûmes observer deux sortes d'accidents :

1° des accidents cutanés, avec formation de larges placards érythémateux, vraisemblablement prurigineux autant qu'on puisse le dire par l'observation des animaux;

2° des manifestations arthralgiques, rendues visibles par le fait que ces 2 lapins répugnaient à bouger et que la mobilisation de leurs membres était difficile. Au niveau des articles articulaires des membres, aucun trouble apparent (tuméfaction, rubéfaction) n'a été observé.

Les 2 lapins ont été saignés et leur sérum recueilli, mis en ampoules scellées. Ce sérum a été utilisé de la façon suivante : Il a été injecté à la dose de 5 cm^3 mélangé à 4 cm^3 d'hémostyl le sixième jour, par voie intraveineuse à 2 lapins préalablement rasés, et mis dans les mêmes conditions d'observation que les 2 lapins précédents. Ces 2 lapins, observés pendant vingt-huit jours, n'ont présenté aucune manifestation morbide de ce genre visible par l'observation.

Nous nous garderons bien d'identifier accidents sériques,

accidents anaphylactiques, car rien n'autorise pareille identification. Cependant nous pouvons dire qu'expérimentalement, le « sérum anaphylactique » et le sérum des animaux (lapins) convalescents d'accidents sériques jouissent de propriétés superposables en de nombreux points.

Nous avons essayé un autre mode de contrôle de l'action du conva-sérum de maladie sérique, en nous inspirant des résultats expérimentaux de de Lavergne (*Comptes rendus de la Société de biologie*, 11 juin 1929, p. 1195) sur les résultats de l'intradermo-réaction au sérum de cheval :

« On pratique, dit de Lavergne, actuellement, des cuti- ou intradermo-réactions avec des antigènes très divers et dont le mécanisme est, du reste, loin d'être toujours le même. »

Il est assez remarquable que les intradermo-réactions au sérum de cheval aient été relativement peu étudiées. Cela tient, sans doute, à ce que les résultats de cette méthode sont assez inconstants, et, si l'on se rapporte aux travaux de Moss, Michiels, Longcope et Rackeman, on voit que les observations des auteurs ne s'accordent pas toujours entre elles. Les recherches de Dujardin, Decamp, Gougerot et Peyre montrent pourtant l'intérêt — et l'intérêt pratique — qu'il y a de bien connaître les effets d'une cuti ou d'une intradermo-réaction au sérum de cheval chez l'homme.

Nous apportons les premiers résultats de nos recherches, entreprises suivant la technique suivante : intradermo-réaction pratiquée avec 0 cm³ 2 de sérum antidiphtérique de l'Institut Pasteur de l'Est, dilué par moitié dans l'eau physiologique à 9/1.000, injection faite chez des adultes de 20 ans, masculins, dans le derme de l'avant-bras ou du bras.

Chez 82 p. 100 des sujets injectés, on voit dans les minutes qui suivent un érythème apparaître, qui acquiert son maximum vers la neuvième minute. Cette réaction peut être assez intense, avec bourrelet œdémateux constituant un ensemble plus large qu'une pièce de 5 francs, rouge et quelquefois (rarement) prurigineux. Plus modérée, elle se traduit

par une rougeur sans œdème ni prurit, dont les dimensions peuvent être réduites à la zone d'injection. Même quand la réaction est très accentuée à la neuvième minute, l'érythème régresse assez vite, et, deux heures plus tard, le tégument a repris sa coloration normale, sauf de très rares exceptions. L'intradermo-réaction, qui a été positive dans 82 p. 100 des cas, redevient négative, mais elle ne le reste pas chez tous, et chez quelques sujets seulement on peut voir, en observant à nouveau vers la vingt-quatrième ou quarante-huitième heure, une réapparation de l'érythème sous forme d'une cocarde rouge, parfois œdémateuse, de la dimension d'une pièce de 2 francs environ. Elle persiste deux ou trois jours, puis disparaît.

Si, à la lecture immédiate, la réaction avait été positive chez 81 p. 100 des sujets, c'est-à-dire banale, à une lecture retardée, de nouvelles réactions positives peuvent être enregistrées, mais beaucoup moins nombreuses, moins spécifiques.

Voici un schéma :

	20'	1 heure	9 heures	12 heures	24 heures	48 heures	3 jours
1er type, 82 %...	++	0	0	0	0	0	0
2e type.....	++	+		+	++	++	0

Nous devons signaler que toutes les réactions ne sont pas aussi schématiques que nous venons de l'indiquer; la lecture peut être incertaine, des résultats positifs précoces peuvent persister, des résultats tardifs se produire vers la quarante-huitième heure, mais sous ces réserves il apparaît qu'en procédant à une lecture tardive, les intradermo-réactions au sérum de cheval représentent une méthode capable de trier les sujets et de permettre des constatations d'un certain intérêt.

Nous avons repris les intradermo-réactions au sérum antitétanique et étudié le comportement de ces intradermo-réactions avec le mélange sérum et conva-sérum.

Nos résultats se divisent en deux parties :

1° Sujets ayant reçu 0 cm³ 2 de sérum antitétanique dilué

à moitié dans du sérum physiologique, intradermo-réaction pratiquée à la face externe du bras;

2° Sujets ayant reçu 0 cm³ 2 de sérum antitétanique dilué à moitié dans du sérum physiologique, plus 0 cm³ 5 de sérum de convalescent de maladie sérique antitétanique.

Dans le nombre nous avons choisi spécialement et intentionnellement des sujets à l'ordinaire hypersensibles (tuberculeux, hépatiques, etc.).

Voici les résultats de nos constatations :

La première série d'intradermo-réaction porte sur un ensemble de 23 malades hospitalisés à la salle 6 de l'Hôpital Saint-André, dans le service de notre Maître, M. le Professeur Mauriac.

Un premier groupe de 11 malades a reçu par voie intradermique, dans la face externe de l'avant-bras, environ 2/10 de centimètre cube du mélange à parties égales :

Sérum antitétanique non purifié de l'Institut Pasteur;
Sérum physiologique à 9/1.000.

La lecture des intradermo-réactions a été suivie, pendant six heures, de demi-heure en demi-heure, et dans la suite celles-ci ont été surveillées pendant trois jours à plusieurs reprises.

Sur 11 malades, 10 ont présenté une réaction que l'on peut affirmer positive. Une a été négative.

L'intensité de cette réaction a été variable; nous les classerons, suivant leur intensité, en positives faibles, positives et fortement positives.

Positives faibles (+) : rougeur au niveau de l'injection avec petite réaction inflammatoire péri-focale;
Positives (+ +) : rougeur plus œdème léger et territoire inflammatoire dépassant le point d'injection;
Positives fortes (+ + +) : Rougeur plus œdème et prurit.

Dans l'ensemble, ces manifestations nous sont apparues dans les deux ou trois heures qui ont suivi l'injection intra-

dermique, et ces réactions ont persisté, avec tous leurs caractères, jusque dans les autres heures après l'introduction du sérum dilué.

Positives faibles :

Lit n° 2 : Néphrite aiguë;
Lit n° 4 : Ptosique maigre;
Lit n° 5 : Anévrisme de l'aorte;
Lit n° 7 : Rhumatisme articulaire aigu;
Lit n° 8 : Diabète pancréatique.

Positives :

Lit n° 3 : Bacillose pulmonaire;
Lit n° 15 : Fièvre typhoïde convalescente.

Fortement positives :

Lit n° 10 : Sciatique;
Lit n° 12 : Asystolique;
Lit n° 13 : Néphrite chronique.

Réaction négative : 1, salle 6, lit n° 9. Pleurésie séro-fibrineuse.

Le deuxième groupe de 12 malades a reçu par voie intradermique, dans la face externe de l'avant-bras, environ 2/10 de centimètre cube de mélange à parties égales :

Sérum antitétanique de l'Institut Pasteur (provenant de la même ampoule que celui ayant servi aux expériences précédentes);

Sérum de malades convalescents de maladie sérique à la suite d'une injection de sérum antitétanique (observés dans les mêmes conditions que les précédents).

Sur ces 12 cas, nous n'avons pu observer de réaction positive :

Lit n° 2 : Anévrisme de la crosse de l'aorte;
Lit n° 20 : Asystolie;
Lit n° 21 : Bacillose pulmonaire;
Lit n° 22 : Rhumatisme chronique d'origine gonococcique;

Lit n° 24 : Cirrhose du foie syphilitique et éthylique;
Lit n° 25 : Arachnoïdite spinale, paraplégie;
Lit n° 26 : Néphrite chronique;
Lit n° 27 : Bacillose rénale probable;
Lit n° 28 : Maladie de Basedow;
Lit n° 29 : Angine de poitrine;
Lit n° 30 : Diabète pancréatique;
Lit n° 31 : Cholécystite chronique.

La deuxième série de faits se rapporte à un ensemble de 27 malades hospitalisés à la salle 15 de l'Hôpital Saint-André, dans le service de M. le Professeur Mauriac.

Sur ces 27 malades, 13 reçurent par voie intradermique environ 0 cm³ 02 de sérum antitétanique dilué à moitié dans du sérum physiologique à 9/1.000.

Sur ces 13 malades, voici les résultats que nous avons obtenus (nous usons de la même notation que précédemment).

Réaction positives faibles (6 cas) :

Salle 15, lit n° 3 : Néphrite aiguë (+);
Salle 15, lit n° 4 : Insuffisance hépatique (+);
Salle 15, lit n° 4 : Bacillose pulmonaire (+);
Salle 15, lit n° 6 : Diabète (+);
Salle 15, lit n° 12 : Asystolie (+);
Salle 15, lit n° 16 : Myocardite sénile (+);
Salle 15, lit n° 14 : Bacillose (+);
Salle 15, lit n° 17 : Bacillose fibreuse (+).

Réactions positives (3 cas) :

Salle 15, lit n° 5 : Cirrhose pigmentaire et manifestations purpuriques (+ +);
Salle 15, lit n° 11 : Rhumatisme articulaire aigu (+ +);
Salle 15, lit n° 15 : Maladie de Hogdson (+ +).

Réactions fortement positives (1 cas) :

Salle 15, lit n° 10 : Bronchectasie (+ + +).

Réactions négatives (2 cas) :

Salle 15, lit n° 2 : Bronchite chronique;
Salle 15, lit n° 13 : Artérite sénile.

10 autres malades reçurent par voie intradermique un mélange à parties égales de sérum antitétanique dilué à moitié dans le sérum physiologique, et de conva-sérum de maladie sérique (consécutive à l'injection de sérum antitétanique). Les 10 malades ne présentèrent pas d'accidents locaux, sauf 2, qui, dès l'injection terminée, eurent, au lieu d'une papule décolorée, telle qu'on l'observe habituellement, une papule légèrement rouge qui s'effaça aussitôt.

Salle 15, lit n° 20 : Hypertension artérielle;
Salle 15, lit n° 21 : Bacillose pulmonaire;
Salle 15, lit n° 22 : Bacillose pulmonaire;
Salle 15, lit n° 23 : Bacillose pulmonaire, plus cirrhose alcoolique;
Salle 15, lit n° 24 : Pneumothorax spontané tuberculeux et cirrhose hypertrophique mélano-dermique;
Salle 15, lit n° 25 : Pleurésie séro-fibrineuse;
Salle 15, lit n° 26 : Aortite;
Salle 15, lit n° 27 : Bronchite simple;
Salle 15, lit n° 28 : Pleuro-congestion chez un éthylique;
Salle 15, lit n° 29 : Péritonite bacillaire.

Les malades n^{os} 20 et 25 présentèrent la minime réaction mentionnée précédemment.

Enfin, sur 4 autres malades, nous avons injecté par voie intradermique un mélange à parties égales de sérum antidiphtérique non dilué et de conva-sérum (le même conva-sérum que précédemment). 3 malades sur 4 présentèrent, dans l'heure qui suivit, une intradermo-réaction positive. 1 ne présenta pas de réaction.

Salle 15, lit n° 30 : Cancer du côlon (pas de réaction);
Salle 15, lit n° 31 : Tabes (+);
Salle 15, lit n° 34 : Angine de poitrine syphilitique (+ + +);
Salle 15, lit n° 35 : Bacillose pulmonaire (+ + +).

De cet ensemble de faits, nous conclurons :

1° Dans la majeure partie des cas, l'injection intradermique de sérum dilué à moitié dans le sérum physiologique donne, dans les heures qui suivent l'injection, une réaction, variable avec les individus et que l'on peut, suivant l'aspect qu'elle présente, classer en positive faible (+), positive (+ +), fortement positive (+ + +).

De cette réaction à l'intradermo-injection nous nous garderons de conclure que ces sujets sont séro-sensibles ou séro-résistants, n'ayant pas étudié leur comportement ultérieur vis-à-vis d'une injection sérique.

2° Les injections intradermo pratiquées avec un mélange à parties égales de sérum antitétanique dilué à moitié dans le sérum physiologique et de conva-sérum *homologue* se sont montrées, dans les cas que nous avons étudiés, *négatives*.

Si l'on admet donc que le fait d'étudier la réaction générale de l'individu vis-à-vis d'un antigène donné en interrogeant une partie de son territoire cutané est un test suffisant pour arguer de la valeur d'une méthode, les résultats auxquels nous sommes arrivé militent en faveur de l'emploi du conva-sérum.

3° Les quatre derniers cas que nous avons rapportés paraissent, au moins en ce qui concerne les résultats des intradermo-réactions, démontrer la nature spécifique du conva-sérum.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

Le travail que nous présentons est une étude critique des différents procédés utilisés pour éviter les accidents dus à la sérothérapie et une première mise au point d'une méthode nouvelle qui consiste à utiliser à titre préventif le convasérum de maladie sérique.

Cette étude nous a conduit à adopter les conclusions suivantes :

1° L'emploi systématique en clinique du chlorure de calcium suivant la formule conseillée par A. Netter ne nous a pas donné des résultats tels que nous soyons en droit de lui appliquer le qualificatif de méthode spécifique de traitement des accidents postsérothérapiques.

L'emploi de la voie intraveineuse peut engendrer des accidents graves qui en limitent l'usage.

Les bases pathogéniques sur lesquelles ce traitement repose sont plus de nature à en condamner la pratique qu'à en légitimer la valeur.

2° Le nombre des méthodes « physico-chimiques » utilisées semble suffisant à démontrer l'inefficacité de chacune d'elles. Si, dans une certaine mesure, ces méthodes peuvent diminuer les chocs sériques en agissant sur le sérum avant son introduction dans l'organisme, elles risquent toutes d'en altérer les propriétés, par là même d'en amoindrir les effets thérapeutiques.

3° Les sérums dits « purifiés » ou « désalbuminés » ne semblent être qu'un pis aller, car les meilleurs d'entre eux arrivent encore à titrer de 50 à 46 p. 100 d'albumine; or, la toxi-

cité d'une albumine se mesure davantage à une question qualitative que quantitative. Plus encore, et l'accord sur ce point est complet, les sérums purifiés s'avèrent comme moins efficaces que les sérums ordinaires, quand on les utilise à titre curatif.

4° Les produits de sécrétion pancréatique (pancréatine et insuline) ne paraissent pas avoir donné les résultats constants auxquels leurs auteurs ont été conduits.

5° Les méthodes biologiques ont porté sur l'étude des conditions précises dans lesquelles un sérum doit être introduit dans l'organisme (méthode des vaccinations subintrantes de Besredka et ses variantes, méthode de la dilution, méthodes cryptotoxiques de Vincent, skeptophylaxie, topophylaxie, choix de la voie, introduction, triage des sujets qui peuvent *a priori* présenter une susceptibilité particulière). Il semble en réalité qu'il soit plus opportun d'agir sur le sérum lui-même que sur l'organisme qui le reçoit.

6° Les études de A. Lumière et de ses collaborateurs tendent à démontrer la nature physico-chimique des phénomènes anaphylactiques. « L'anaphylaxie est réductible à la floculation. » « La floculation est la clé de l'anaphylaxie. » On évitera les troubles anaphylactiques, selon A. Lumière, en s'adressant à la thérapeutique antichocs réalisée spécialement par l'emploi de solution d'hyposulfite de magnésium. Cette théorie et les sanctions thérapeutiques qu'elle entraîne n'a pas acquis l'unanimité des suffrages.

7° Le traitement préventif des accidents liés à la sérothérapie peut être réalisé par l'emploi de conva-sérum de maladie sérique.

Ce traitement repose :

a) sur des bases pathogéniques;

b) sur des résultats expérimentaux :

Expérimentation sur le lapin;

Expérimentation sur l'homme par le procédé des intradermo-réactions;

Expérimentation clinique portant sur :

58 cas de primo injection;
12 cas de secundo injection;
3 cas de tertio injection.

Les résultats concordants et superposables de ces différents faits tendent à démontrer l'efficacité de cette méthode.

Sans doute serait-il nécessaire d'étudier la spécificité ou la non-spécificité du conva-sérum, d'en rechercher la dose minimum suffisante quand on pratique une sérothérapie intensive et prolongée; ce sont là de nouvelles études qui sont en cours, et qui dépassent le but que nous nous sommes fixé dans ce premier travail.

Vu : *Le Doyen*,
PIERRE MAURIAC.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
PIERRE MAURIAC.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 3 juillet 1934.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

Abente Hœdo. — La maladie sérique et son traitement par l'autohémothérapie. *Annales de la Faculté de médecine de Montevideo*, juin 1914, p. 516.

Achard et Touraine. — Congrès de médecins français. Paris, oct. 1912. Rapports, discussions et communications.

Achard (Ch.). — *Comptes rendus de la Société de biologie*, 10 nov. 1917.

— La maladie sérique. *Journal des praticiens*, sept. 1932.

Alexander-A. Harry. — *Journal of Experimental Med.*, 1929.

Anderson (J.) et J. Rosnau. — *U. S. Public Health and Marin Hosp. Bul.*, n° 36, avril 1917.

Aronson (J.-A.). — *Journal of Immunolosy*, vol. 13, n° 4, 1917.

Arlo (J.). — Recherches sur les phénomènes de précipitation. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1914, p. 632.

Arloing (F.). — Sur l'anaphylaxie sérique croisée; exposé des titres et travaux scientifiques de F. Arloing, juill. 1919, n° 78.

Arloing (F.) et Paul Durand. — Rapport à la Caisse des recherches scientifiques, 1913.

Arthus. — *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1903.

— Immunisation antisérique du chien. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1914, t. 77, p. 404.

— Injections répétées de sérum chez le lapin. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1903, p. 867.

Ascoli. — *Munch. Med. Woch.*, 1902, *passim*.

— *Deutsch. Med. Woch.*, 1902, *passim*.

— *Deutsch. Med. Woch.*, 30 juin 1910, p. 1215.

Aubertin (Emile). — La pratique médico-chirurgicale. T. VII, 1 vol. Masson, « Les accidents sériques ».

Auer et Lewis. — The physiology of the immédiat réaction of anaphylaxies in Guinea. Pig *Journal of Experimental Med.*, 1910, p. 251.

Avenir médical. — Rôle de l'hyposulfite de sodium, janv. 1930.

— Maladie du sérum et système réticulo-endothélial, févr. 1931.

— Rôle de « l'Emgé » comparativement au chlorure de calcium, févr. 1931.

— Action protectrice du cholestérol contre les chocs provoqués par les floculats, févr. 1931.

— Immunité humorale acquise et floculation, janv. 1933.

Balmes et Jambon. — Notes sur la fréquence des accidents sériques au cours d'une épidémie récente de diphtérie. Société des sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen, mars 1930.

Baronni et C. Jonesco-Mihaiesti. — Destruction par les rayons ultra-violets des propriétés toxiques des sérums normaux et préparés. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 5 mars 1910.

— Sur la destruction par les rayons ultra-violets de la propriété « antisensibilisine » du sérum de cheval. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 22 oct. 1910, p. 273, t. II.

Bassal et Serre. — Symptomatologie, pathogénie et traitement des accidents sériques. *Archives de médecine de Toulouse*, 1911, p. 313. T. XVIII : n° 15, 1er août 1911; n° 16, 15 août 1911; n° 17, 1er sept. 1911; n° 18, 15 sept. 1911; n° 19, 1er oct. 1911; n° 20, 15 oct. 1911; n° 21, 1er nov. 1911; n° 22, 15 nov. 1911; n° 23, 1er déc. 1911. T. XIX : n° 3, 1er févr. 1912; n° 4, 15 févr. 1912. (Bibliographie très importante dans le n° 4 du 15 février 1912.)

Bazy (Louis). — La question de la vaccination et de la sérothérapie antitétanique. Rapports et discussions sur la gravité et la fréquence des accidents sériques. *Revue de pathologie comparée et d'hygiène générale*, juin 1931, p. 642 et suiv.

Belin. — La maladie du sérum et son traitement. *Gazette médicale du Centre*, déc. 1911, p. 272.

Benoît La Grandière et F. Ramon. — Inconvénients de la sérothérapie continue et prolongée dans les méningites cérébro-spinales. Un nouveau traitement. Société médicale des hôpitaux de Paris, 21 juill. 1916.

Berceano (D.). — L'importance du calcium en thérapeutique. *Romana médicala*, t. XI, 408, avril 1933.

Bernard (Léon), Debré et Porak. — Recherches sur la formation des précipitines et la présence d'albumines hétérogènes dans le sang circulant après injection intrarectale de sérum équin. *Journal de physiologie et pathologie générale*, sept. 1912.

— Sur la présence dans le sang circulant des albumines hétérogènes après ingestion de viande de cheval. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, sept. 1912.

— Sur le mécanisme et la présentation de la sérothérapie antituberculeuse. *Presse médicale*, 5 oct. 1912.

Bernheim (A.). — L'utilisation du calcium. *The journal of the Amer. Med. Association T. C.*, n° 13, 1er avril 1933.

Bertroye et Pehu. — Société médicale des hôpitaux de Lyon, 25 juin 1921.

Besche (A. de). — *Berlin Klin. Woch.*, 30 août 1909, p. 1607.

— Serumkrankheit praecipitin reaktion anaphylaxireaction *Klin. Woch.*, 22 juill. 1928.

Besredka. — Comment peut-on combattre l'anaphylaxie. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, p. 850.

— Sur l'anaphylaxie, nombreux articles. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907.

— Revue de l'anaphylaxie sérique expérimentale. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 15 oct. 1908, t. VI.

— *Comptes rendus de la Société de biologie*, 17 août 1920.

— Epuration des sérums thérapeutiques. *Comptes rendus de l'Académie des sciences de Paris*, 1920.

— Le ferrocyanure de sodium dans la prévention des phénomènes de choc. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 10 nov. 1928, p. 1461.

— L'anaphylaxie et l'antianaphylaxie. I vol., 1917.

Bigwood (E.-J.), Cogneaux et R. Collard. — L'équilibre des ions sanguins dans le choc sérique et peptonique chez le chien. *Comptes rendus de la Société de biologie*, t. CXI, p. 118.

Bigwood (E.-J.). — Contribution à l'étude de l'acidose du choc anaphylactique. *Comptes rendus de la Société de biologie*, t. CXI, p. 375.

Blaizot. — Un nouveau moyen de désensibiliser les lapins anaphylactisés au sérum de cheval. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 23 juill. 1910, p. 180.

— *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1910, p. 861.

Blasmontier et Lesné. — Le traitement des accidents sériques. *La Semaine des hôpitaux de Paris*, 1925, p. 47.

Blechmann et Mlle Lecoq. — *La Semaine des hôpitaux de Paris*, 25 juin 1932.

Blum (Léon , M. Delaville et van Caulaert. — Modification de la composition du plasma sanguin au cours de la maladie du sérum, de l'asthme anaphylactique. Modification du sang dans le choc peptonique du chien. Modification du sang dans la séroanaphylaxie du lapin. Relation entre l'état du calcium du plasma et l'acidose. Action du gaz carbonique *in vitro* sur le calcium ultra-filtrable du plasma. *Comptes rendus de la Société de biologie*, t. XCI, p. 1287-1289-1291-1292. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, t. CLXXIX, 1er déc. 1924, p. 1294.

Blum (Paul). — Rôle biologique du calcium et son métabolisme. Indications thérapeutiques du chlorure de calcium. *Le Monde médical*, n° 826, p. 573, 1933.

Blum (L.) et Pollet. — Les acquisitions récentes sur la maladie du sérum. *Bulletin médical*, 1924, p. 1133.

Blanco Vitorero (J. R.). — Suppression du choc anaphylactique et de la maladie du sérum. *La Semana Medica*, 14 mars 1929, p. 651.

Boissel. — Action de l'hyposulfite de magnésium. *Presse médicale*, 17 mai 1930.

Bonnet et R. Debré. — Accidents consécutifs à l'injection à l'homme de sérum humain. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1925, n° 14, p. 331.

Bordet. — Les théories actuelles de l'anaphylaxie. Académie des sciences, 28 juill. 1924.

Bourlier. — Les accidents de la sérothérapie. Thèse Paris, 1906.

Bouche et Hustin. — Le choc sérique léger chez l'homme. *La Presse médicale*, 5 oct. 1921, n° 80, p. 801.

Bourdinière. — Hypersensibilité au sérum thérapeutique. *Progrès médical*, Paris, 1912.

Boursat (E.-Charles). — L'hémonocivité. Thèse Paris, 1934.

Boyer et Costa. — Les sérums de convalescent formolés. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1925, p. 355.

Brocq-Rousseu (D.) et G. Roussel. — Le sérum normal, récolté, et caractères physiques. 1 vol., Masson, 1934. Ce livre contient une très importante bibliographie sur la récolte du sérum, sa conservation, ses propriétés physiques, ses ruptures d'équilibre, etc.

Brodin (P.). — Les accidents des injections intraveineuses de sérum thérapeutique. Possibilité de les atténuer par adjonction de chlorure de sodium.

Brodin (P.) et Ch. Richet et fils. — Atténuation du choc anaphylactique par injection préalable de peptone. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 12 févr. 1921, p. 298.

Brokman (H.) et M. Prokopowicz. — Sensibilité de l'épiderme au sérum d'une espèce différente. Société polonaise de biologie, 24 avril 1924.

— Société polonaise de biologie, 15 mai 1924. *Comptes rendus de la Société de biologie*, t. XCI, p. 719.

Brown (J. H.), Masson Knox et W. H. Moss. — Subcutaneous reaction of rabbits to horse serum. *Journal of Experimental Med.*, 1910, p. 562-573.

Bruch. — Accidents sériques graves après sérothérapie antidiphtérique huit ans après une injection de sérum. *Annales de l'Institut Pasteur de Paris*, t. II, 1908, p. 81.

Busquet. — La tachyphylaxie et son rôle en thérapeutique. *Presse médicale*, 22 oct. 1917.

Callum Mac. — L'anaphylaxie sérique mortelle. *The British Med. Journal*, Londres, nov. 1919.

Calot et Leclercq. — La maladie du sérum. *Revue générale de la Gazette des hôpitaux*, 26 oct. 1912, p. 1697.

Calmette et Massol. — *Comptes rendus de la Société de biologie*, Paris, 1914, p. 138.

Camescasse (J.). — Traitement des accidents sériques par l'acide lactique. *La Médecine pratique*, janv. 1933.

— L'acide lactique et les urticaires. *Presse médicale*, n° 35, 2 mai 1934.

Carnot (P.) et Slavu. — Sur un procédé capable d'éviter les accidents anaphylactiques. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 11 juin 1910, p. 995.

Cassidy. — The use of calcium salt as a prophylactic against serum rash. *The Lancet*, Londres, 1911.

Castaigne. — *Journal médical français*, 1910.

— Les accidents de la sérothérapie. *Journal médical français*, 1913.

Cathala (L.-V.). — Séro-prophylaxie de la rougeole. Thèse Bordeaux, 1926.

Catteruccia (C.). — La calcémie dans la séro-anaphylaxie. Etude expérimentale. *El policlinico*, nov. 1931, p. 576.

Caulaert (Van). — Voir Blum (Léon) et M. Delaville.

Cesari, Nicolle et Debaine. — Etude sur la précipitation mutuelle des antigènes et anticorps. *Annales de l'Institut Pasteur de Paris*, 1920, p. 588-596.

Cesari et Nicolle. — Etude sur la toxicité des sérums normaux et des antisérums. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1914.

Chabannier et Weill-Hallé. — Rôle du chlorure de calcium intraveineux dans les accidents sériques. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 17 mai 1932.

Chalier (J.) et H. Thiers. — Modifications de la réserve alcaline au cours des accidents sériques. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 17 janv. 1927.

Ciuca (M.) et Slatineanu. — Recherches sur les variations de la toxicité du sérum. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 22 juin 1911, p. 205.

Clément (Robert). — La maladie sérique. *Progrès médical*, 1925, p. 1751-1761.

Clerc (Le). — Traitement du tétanos par la sérothérapie sous anesthésie générale. *Presse médicale*, 1931, p. 115.

Cluet (M.-R.). — Accidents graves à la suite d'une injection de sérum antitétanique chez un artério-scléreux. Société de médecine du Nord, juill. 1923.

Chantriot (T.). — Maladie du sérum. Choc vaccinal et biotropisme. *Presse médicale*, 18 nov. 1931, p. 1692.

Comby (J.). — Anaphylaxie et sérothérapie chez les enfants. *Archives de médecine des enfants*, 1916, p. 206.

— Les doses de sérum dans la diphtérie. *La Presse médicale*, 24 janv. 1918.

Comby (J.) et A. Netter. — Traitement de la diphtérie par un nouveau sérum de l'Institut Pasteur. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 23 avril 1923.

Congrès de médecine français. — Rapports et discussion, 1921, Strasbourg.

Cot (Paul). — Le ferrocyanure de sodium dans la prévention des phénomènes de choc. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 10 nov. 1928, p. 1461.

Costa et Boyer. — Voir Boyer.

Courmont et V. Cordier. — Anaphylaxie grave par deux cures de sérum antitétanique. *Lyon médical*, 1910, p. 957.

Courmont. — Les conquêtes de la sérothérapie. Problème et solution. *Journal de médecine de Lyon*, 1920, p. 495.

Cramer (A.). — Prophylaxie et traitement des accidents postsérothérapiques. *Revue médicale de la Suisse romande*, Genève, 1926, p. 609-615.

Cuenca Penna (J.) et Kraus. — Prophylaxie de la maladie du sérum par le sérum de bœuf. *Revista del Instituto bactériologico, Buenos Ayres*, août 1914, n° 4.

Dalla Volfa. — Production d'une agglutinine spécifique dans l'introduction par voie parentérale d'un sérum hétérologue. Son rôle dans la maladie du sérum. *Arch. de patho. et clinica med.*, Bologne, 1923, p. 21-22.

Dangern (Von). — *Die antikorper Senb.* Iéna Fischer, 1903.

Darré (H.) et L. Martin. — Anaphylaxie en sérothérapie. *Bulletin médical*, 9 nov. 1912, p. 1007.

— Accidents sériques observés à l'Hôpital Pasteur. *XIII^e Congrès de médecine*, 1912, vol. II, p. 65.

Davidson. — An investigation into the phenomena of serum disease. The relation between its various forms and the protein of horse serum. *Journal of Med. of Glasgow*, 1919, p. 320.

Davous (Raymond). — Sur un nouveau mode de traitement des accidents sériques par l'insuline. Thèse Paris, 1933.

Dautrebande et Sphel. — Une cause probable de l'acidose au cours du choc anaphylactique. *Comptes rendus de la Société de biologie*, t. XCI, p. 889.

Debaines. — Voir Cesari et Nicolle.

Debre. — Voir Léon Bernard.

— Voir Bonnet.

Delahet. — La vaccination antisérique. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 22 oct. 1930.

Delaville (M.). — Voir Blum (Léon).

De Lavergne. — Accidents sériques et corps thyroïde. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 27 juill. 1926.

— *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 19 mai 1926.

— Considérations sur la pathogénie des accidents sériques. *Presse médicale*, mars 1927, p. 291.

— L'intradermo-réaction au sérum de cheval. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 11 juin 1929, p. 1195.

Delille (Armand). — L'alexine joue-t-elle un rôle dans la constitution du poison anaphylactique. *Comptes rendus de la Société de biologie*, t. 72, p. 869, 1912.

Descos. — Les sérums et leurs précipitines. *La Province médicale*, 1903, p. 203.

Desplanques et Simonet. — Nature chimique des substances anaphylactiques. *Annales de l'Institut Pasteur*, sept. 1931, p. 332-338.

Didier et Louis Mathieu. — Traitement des accidents sériques par l'autohémothérapie. *Revue médicale de l'Est*, 1925.

Doerr. — *Weiner Klin. Woch.*, 1908.

— Anaphylaxie in Handbuch der technik und methodik der Immunitats. Vienne, 1 vol., 1909.

Doerr et Maldovan. — *Zeit. für Immu.*, t. VII, 1910.

Douris (R.). — Action des sérums les uns sur les autres. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1927, t. 99, p. 515.

Dreyfus (G.) et Weissenbach. — Les meilleurs traitements des accidents sériques tardifs. *L'Hôpital*, 1927, p. 211.

Dreyfus (G.) et Weissenbach. — Les accidents sériques. Monographie médecine et chirurgie pratique, 1 vol., Masson.

Dreyfus (G.), Mme G. Dreyfus et Nattan-Larrier. — Recherches sur le pouvoir précipitant du sérum humain à l'égard du sérum de cheval. *Comptes rendus de la Société de biologie de Paris*, 20 juill. 1929.

Dreyfus (Lucien) et Edmond Lesné. — De l'influence des voies d'introduction de la substance anaphylactisante sur la production des phénomènes anaphylactiques. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1910, p. 1072.

Drouet. — Réactions sériques au cours de la sérothérapie antitétanique chez les soldats. Thèse Paris, 1919.

Dubreuil (Mlle F.). — Les sérums thérapeutiques purifiés. Etude expérimentale et clinique. Thèse Paris, 1925.

Durand et Péhu. — Cas de phénomène d'arthus gangréneux après injection de sérum antidiphtérique. Société médicale des hôpitaux de Lyon, 6 mai 1919.

— Accidents graves du type anaphylactique observés au cours des réinjections de sérum antiméningoccocique. Société médicale des hôpitaux de Lyon, mai 1919.

— Etudes cliniques des phénomènes observés au cours des réinjections sériques. Société médicale des hôpitaux de Lyon, juin 1919.

Durand et Péhu. — Recherches cliniques sur les phénomènes observés au cours des réinjections. *Annales de médecine*, 1920, p. 196. (Bibliographie très complète.)

Ewald et Schittenhelm. — *Uber serumkraukheit munch. medi. Woch.*, 9 oct. 1917, p. 1331.

Ferrari (A.). — Accidents de la sérothérapie. *Annales de l'Académie de médecine de Rio de Janeiro*, janv. 1925, p. 93.

Flandin. — Accidents anaphylactiques déclenchés après une injection antitétanique six ans après une injection inoffensive. Congrès de médecine de Paris, 1912, vol. II, p. 120.

Flandin (Charles). — Accidents sériques graves et prolongés traités par le sérum de cheval. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 6 févr. 1914.

Flandin et Achard. — *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 21 mai 1920, p. 723.

Fleisher, S. Moyer et Jones Lloyd. — Sérum sikness in rabbits the precipitin in relation to appeerance of the reaction. *Journal of Experimental Med.*, juin 1932, p. 79.

— Serum sikness in rabbits. *Journal of Experimental Med.*, 1931, p. 597.

Fonteyne (A.). — Seconde contribution à l'étude de l'anaphylaxie. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1910, p. 631.

Forestier, Sicard et Paraf. — Anticlasie par topophylaxie. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 27 mai 1931.

Fraikin et Bariel. — Traitement des accidents sériques par les rayons ultra-violets. Société française d'électrothérapie et de radiologie, 24 mai 1927.

Francioni. — La maladie du sérum. *La spérimentale*, 1904, p. 767.

Friedman. — *Münch. Med.*, 10 oct. 1897, p. 893.

Frossard, Lelong et Lereboullet. — *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 25 juillet 1924.

Freitag. — Uber serum krankheit. *Med. Klin. Woch.*, Berlin, 1925.

Gautier. — Accidents graves à la suite d'une réinjection onze ans après une première injection. Société médicale de Genève, 11 déc. 1913.

Gay et Southard. — *Journ. of Med. Res.*, 1907, 1908.

Giaum (G.). — Possibilité de prévenir le choc sérique par l'irradiation aux rayons ultra-violets des sérums. *Pathologica*, 15 mai 1928.

Grandman (H.) et E. Nathan. — Sensibilité expérimentale de la peau humaine à l'égard d'un sérum homologue. *Klin. Woch.*, 21 nov. 1931, X, p. 2169-2171.

Gillard (H.). — Le pronostic des réactions sériques dans la sérothérapie antidiphtérique. Thèse Paris, 1909.

Girard (R.), H. Jausion et G. Martinaud. — L'auto-ourothérapie. *Presse médicale*, 23 sept. 1933, n° 76.

Giraud (G.) et E. Jeambrau. — Accidents de la transfusion et moyen de les éviter. *Journal médical français*, 1919, n° 5.

Goodall. — Sérum sikness. *The Lancet*, Londres, 1918, p. 323-361.

Gouralska (Mme G.). — Eruption sérique et chlorure de calcium. Thèse Paris, 1911.

Granvier (L.). — Maladie sérique à la suite d'un hématome musculaire. Soc. méd. des hôp. de Lyon, 28 janv. 1930.

Hoero (Fr.). — Vagotonie et maladie du sérum. *El siglo medico*, Madrid, t. LVII, n° 346, 17 avril 1920.

Halle (J.) et M. Bloch. — Choc anaphylactique et sérothérapie antidiphtérique. *Société de pédiatrie*, 11 févr. 1923.

Hamburger et Moro. — *Wiener Klin. Woch.*, 1903. (Nombreux articles.)

Hello (Le). — Etude de la coagulabilité du sang dans les états anaphylactiques. Thèse Paris, 1917. (Bibliographie des travaux faits avec Dufour.)

Hustin. — Voir Bonche.

Ijichi Nagaochi. — Phénomènes anaphylactoïdes causés chez le cheval après injection de substances colloïdes. *Annales de l'Institut Pasteur*, 27 juin 1923.

Instituto serotherapico milanense. — Milan, 1923, Anafilassi, 1 vol.

Jacqman et Reiss. — Injections massives intraveineuses de sérum de convalescent de scarlatine. Résultats. *Deutsch. Arch. f. Kin. med.*, 1912.

Jambon, A. Balmes et Benau. — Voir Balmes.

Jansen (W.-H.). — Métabolisme du calcium. Teneur du sang en calcium et action du calcium. *Klin. Woch.*, Berlin, 22 avril 1924, n° 17.

— La teneur du sang en calcium après administration pérorale, sous-cutanée ou intraveineuse de calcium. *Deuts. Arch. f. Kin. med.* Leipzig, t. CXLV, fasc. 3. 4 oct. 1924.

Janvier. — Accidents sériques consécutifs à l'emploi de sérums purifiés. Thèse Paris, 1926.

Jaumain. — Neutralisation des sérums toxiques par le sérum des animaux sensibilisés. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 28 avril 1923, p. 1213.

Jeambrau (E.). — *Journal médical français*, 1919, n° 5.

Jausion (H.). — Voir Girard.

Joly (F.) et S.-C. Réveillaud. — La désensibilisation. Ses succès. Ses échecs. Ses dangers. *Orientation médicale*, avril 1933.

Jonesco-Mihaieste. — Voir Baronni, *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1910, p. 273.

— Voir Baronni, *Comptes rendus de la Société de biologie*, 5 mars 1910.

Journal médical français. — Les accidents de la sérothérapie, 1913.

Jousset (André). — La sérothérapie à doses massives et le mythe de l'anaphylaxie. *Presse médicale*, 5 août 1918, p. 401.

Kepinow (Léon) .— L'antitrypsine du sang et l'anaphylaxie. Rôle de la thyroïde. *Comptes rendus de la Société de biologie*, t. XC, 24 mai 1924, p. 1370.

Knox Masson. — J. H., 104, Moss-Brown.

Kopaczewski. — Dangers de la sérothérapie chez les sujets qui se nourrissent de viande de cheval. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 6 juin 1921.

— Cité par Lumière. Voir Lumière.

— Théorie et pratique des colloïdes en biologie et en médecine. Paris, 1923.

Krauss et Levaditi. — L'origine des précipitines. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904.

Kritschewsky (J. L.). — Le choc anaphylactique considéré comme phénomène physico-chimique. Théorie de la dispersion métabolique. *Centrabl. f. Bakt.*, t. XCII, p. 277-280, 1924.

— *Annales de l'Institut Pasteur*, 1926, p. 74.

La Barre (J.) et E. Zunz. — Rôle du chlorhydrate de choline dans le choc anaphylactique. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 24 févr. 1923.

La Barre (J.) et J.-L. Vodon. — *Comptes rendus de la Société de biologie*, 9 mai 1930, p. 111 et 112.

Lacroix et Raynaud. — Un cas d'anaphylaxie à l'insuline. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 29 mai 1925.

Lamson (R. W.). — Sudden death associated with the injection of foreign substances. *Journ. Amer. of Med. Ass.*, t. LXXII, n° 14, 5 avril 1924, p. 1091.

Langeron. — Sérothérapie intrarachidienne homologue et spécifique. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 30 mai 1930.

Lapierre. — La sérothérapie intrarachidienne dans la méningite cérébro-spinale. Thèse Lyon, 1919.

Launoy et Lévy-Bruhl. — Sérum antiprotéasique, antiprotéase et agglutines. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1920, p. 1020.

Leclerq et Calot. — *Gazette des hôpitaux*, 26 oct. 1912, p. 1697.

Legrand (A.). — Traitement des accidents sériques par la pancréatine. *Revue de pathologie comparée et d'hygiène générale*, juin 1919, p. 662.

— La pancréatine dans le traitement des accidents sériques. *La Clinique*, Paris, janv. 1931, p. 218.

— Action de la pancréatine dans le traitement des accidents sériques. *La Clinique*, mai 1931 et juin 1931.

— *Le Courrier médical*, 26 oct. 1930, p. 607.

Lemaire. — Pathogénie de la séro-anaphylaxie. Thèse Paris, 1906.

Lereboullet-Boulanger et Pillet. — Traitement des accidents sériques par l'éosinate de cesium (cité par Mackenzie).

Lereboullet et Lelong. — *Bulletin et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 25 juill. 1924.

Lesné et Louis Martin. — Prophylaxie des accidents sériques par l'emploi de sérum privé de ses albumines. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 3 mai 1927.

Lesné et Lucien Dreyfus. — Voir Dreyfus.

Lévy (Jacques) et Pauzat. — Voir Pauzat.

Lévy (Pierre-Paul). — L'ephédrine dans les accidents sériques. Académie de médecine. *Gazette des hôpitaux*, nov. 1933.

Lewis. — *Journal of Experimental Med.*, 1908.

Lewis (H.)-Julian. — Slow intraveinous injections of serum to prevent acute anaphylaxies schok. *Journ. Amer. of Med. Assoc.*, 1er févr. 1919, p. 339.

Lewis et Auer. — Voir Auer.

Lian. — *Bulletin et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 25 févr. 1931.

Linossier et Lemoine. — Sur les substances précipitantes des albumines contenues dans certains sérums spécifiques (cité par Lemaire).

Lint (van). — Accidents provoqués par les injections de sérum physiologique. *Archives d'ophtalmologie*, Paris, 1926, p. 937-940.

— Accidents provoqués par les injections de sérum physiologique. *Bruxelles médical*, 26 sept. 1926, p. 1372.

Loeper et Mougeot. — La désensibilisation par les eaux minérales. *Presse médicale*, 23 mai 1931, p. 753.

Loiseleur et P. Sédaillan. — Sur la concentration et la purification du sérum antidiphtérique. *Comptes rendus de la Société de biologie*, t. XCIV, 1926, p. 1164. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1926, p. 1093.

Lloyd (Jones) et M. Fleischer. — Voir Fleischer.

Longcope et Rackman. — *Journal of Experimental Med.*, 1918, p. 341, t. 27.

Lumière (A.). — Sur la désensibilisation des animaux anaphylactisés au moyen de plusieurs anticorps. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1921, p. 800.

— La toxicité des sérums normaux. Académie des sciences, 20 oct. 1924.

Lumière (A.) et Couturier. — Toxicité des sérums normaux. Académie des sciences, 16 juill. 1924.

Lumière (A.). — Le problème de l'anaphylaxie. Que vaut la théorie de l'anaphylaxie basée sur l'altération fonctionnelle de la sensibilité organique. *Presse médicale*, 1er sept. 1926, p. 1105.

— Le choc anaphylactique. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 3 déc. 1926.

— A propos de la sensibilisation anaphylactique. *Presse médicale*, 15 déc. 1926.

— Protection contre les chocs anaphylactiques par l'hyposulfite de sodium. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 1er déc. 1928.

Lumière (A.) et Couturier. — Sur le rôle des centres nerveux dans les chocs anaphylactiques et anaphylactoïdes. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 2 nov. 1929.

Lumière (A.). — Hyposulfite de magnésium et choc anaphylactique. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 21 juin 1929.

Lumière (A.) et R. Granger. — Tentatives infructueuses d'anaphylaxie au moyen de substances hémolytiques non protéiques. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1929.

Lumière (A.) et Malespine. — Contribution à l'étude de l'anaphylaxie. *Bulletin de l'Académie des sciences*, 1930.

Lumière (A.). — Les applications cliniques de l'hyposulfite de magnésium. *Avenir médical*, 1932. (Nombreux articles.)

— Les modalités de la floculation des colloïdes. *Presse médicale*, 28 juin 1930.

— A propos de la protection contre les chocs anaphylactiques. *Bulletin de l'Académie des sciences*, 2 nov. 1929.

Lyon médical. — Accidents sériques consécutifs à l'injection de sérum de cheval, 2 mai 1926.

Mackenzie (M.-Georges). — Désensibilisation sérique. *Journ. Amer. of Med. Ass.*, juin 1921, p. 1563.

— Sérum sikness and serum accidents. *The New-England Journal*, 1928, p. 862.

Mairesse (Jacques) et J. Régnier. — Contribution à l'étude de la sérothérapie antigangréneuse dans les plaies de guerre. *Presse médicale*, 1918, p. 461.

Marie (P.-L.). — Accidents sériques consécutifs à l'injection intraveineuse de sérum humain. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1916, p. 149-151.

Marinesco (Théodore). — L'emploi du sérum de convalescent de scarlatine. Société de biologie de Bucarest, 1914.

Mathieu (Louis) et Didier. — Voir Didier.

Martin (Louis). — Les accidents sériques observés à l'Hôpital Pasteur. XIII[e] Congrès de médecine français, 1912.

— Commission pour l'étude des réinjections sériques. Soc. méd. des hôp. de Paris, nov. 1915.

— Vingt-cinq années de sérothérapie antidiphtérique. *Bulletin médical*, 18 oct. 1919, p. 591.

Martinet (A.). — Résultats malheureux du sérum antidiphtérique avec étude spéciale de ses réactions avec l'asthme. *Presse médicale*, 19 mai 1909, p. 361.

Massol. — Voir Calmette.

Merklen (P.). — Un cas de mort subite après injection de sérum antidiphtérique. Société de pédiatrie, 16 juin 1925.

Mercier (Raymond). — Lipoïdes et anaphylaxie. *Presse médicale*, 13 août 1930, p. 1091.

Michon (M.). — Maladie sérique postopératoire après un épanchement séro-hématique sous-cutané chez un sujet sensibilisé. *Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 9 juin 1925.

Michon (M.) et Labry. — Maladie sérique postopératoire récidivante, déclenchée par l'acte opératoire. Société de médecine de Lyon, 5 avril 1927.

Morgenstern. — Traitement des accidents sériques par l'autohémothérapie. *Weiner Klin. Woch.*, t. XII, n° 3, 19 janv. 1928.

Morichau-Beauchant. — Des accidents sériques mortels. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 6 mai 1932.

Morichau-Beauchant et Fagart. — *Bulletin et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1923.

Mouriquand et Juvin. — Accidents postsérothérapiques à rechute. La deuxième éruption. *Journal de médecine de Lyon*, 1920, p. 82.

Moutier (François) et J. Rachet. — Incidents et accidents de l'autohémothérapie. *Presse médicale*, 15 août 1933, p. 708.

Nataka. — Formation des précipitines après injection de sérum. *Revue médicale de la Suisse romande*, 1914.

Nattan-Larrier et G. Dreyfus. — *Comptes rendus de la Société de biologie*, Paris, 20 juill. 1929.

Nathan (E.). — *Klin. Woch.*, X, 21 nov. 1931, p. 2169-2171.

Netter (A.). — Un cas de maladie sérique après injection de sérum humain dans le canal rachidien. *Comptes rendus de la Société de biologie*, oct. 1915.

— *Bulletin de l'Académie de médecine*, 25 avril 1916.

— Maladie sérique consécutive à l'injection à l'homme de sérum bovin. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1919, p. 1152.

— Traitement de la diphtérie par un nouveau sérum de l'Institut Pasteur. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 23 nov. 1926.

Nemmuser. — Sérum anaphylaxie. *Deustch Med. Woch.*, 1913, p. 740.

Nicolle. — *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXI, 1907.

Nicolle et Cesari. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1920, p. 596.

— *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1914.

Nobécourt (P.). — *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 30 juill. 1915; 19 nov. 1915; 15 déc. 1916.

Obermeyer et Pick. — Rôle de l'état physico-chimique du sérum, de son action précipitante et de ses relations avec les phénomènes d'immunité. *Wein Klin. Woch.*, 1903, n° 22.

Opie (L.-Eugène). — Inflammatory reaction to the immunised animal to antigen (Arthus phenomena) and its relations to antibodies. *Journal of Immunology*, t. IX, juill. 1924, p. 221. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1925, p. 678.

— Pathogenesis of the sepcific inflammatory reaction of immunised animals. The relation of local senstization to immu-

nity. *Journal of Immunology*, t. IX, 1924, p. 259. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1925, p. 679.

Ornstein. — Valeur comparée curative et préventive des sérums purifiés et non purifiés. *Paris médical*, 13 oct. 1918, p. 313-315.

Otto (R.). — *Münch. Med. Woch.*, 1907, n° 36.

Paraf. — Voir Sicard.

Parent. — Sérum antitétanique et accidents sériques. Société de pathologie comparée, 6 juill. 1915.

Park (H.-William). — Humain hypersensitiveness to whole serum or serum globulin following diphteria toxin; antitoxin injections; its importance. *Journal of Immunology*, t. IX, janv. 1924, p. 17-24. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1925, p. 667.

Pasteur-Vallery-Radot. — Réactions sériques multiples. Leucocytose avec mononucléose. Précipitines, hémolysines, azotémie, retard à la coagulation. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1926, n° 76, p. 2089.

Pasteur-Vallery-Radot, G. Mauriac et M^lle^ A. Hugo. — Comptes *rendus de la Société de biologie*, t. CVII : 6 juin 1931, p. 625-627; 13 juin 1931, p. 685-687; 20 juin 1931, p. 795-797.

Pauzat (D.) et J. Lévy. — Traitement préventif de la maladie sérique par le sérum de convalescent de maladie sérique. *Comptes rendus de la Société de médecine et de chirurgie de Bordeaux*, 17 déc. 1931. *Presse médicale*, 27 janv. 1932. *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, 1932.

Pagniez (Ph.) et Lerond. — Crises d'épilepsie bravais-jacksoniennes apparues chez un sujet porteur d'une néoplasie cérébrale à l'occasion d'accidents sériques. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 29 avril 1927.

Pehu (Maurice). — La séro-anaphylaxie humaine. *Journal de médecine de Lyon*, 20 févr. 1930.

Pehu et P. Durand. — Voir P. Durand.

Penna (J.), Cuenca et Kraus. — *Revue de l'Institut de bactériologie de Buenos-Ayres*, août 1918, n° 4.

Pico (C.-E.). — Autosérothérapie intraveineuse dans la maladie sérique. Société de biologie de Buenos-Ayres, 6 avril 1922. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1923, p. 167.

Pirelli (C.). — Effets des rayons ultra-violets sur le pouvoir anaphylactique des sérums. *Bulletin de l'Institut sérothérapique de Milan*, févr. 1931, p. 224-226.

Pirquet (von) et Schik. — La maladie du sérum, Monographie, Vienne, 1905.

Plique (A.-F.). — Les accidents sériques et leur prophylaxie. *Journal de médecine et de chirurgie pratique*, 8 sept. 1918, p. 689-697.

Polettini. — *Pathologica*, 1924.

Pollet. — Voir Blum et Pollet.

Popea (A.) et I. Constantinescu. — Sur le rôle de la grande thyroïde dans l'anaphylaxie. Société roumaine de biologie, 24 janv. 1923, 7 févr. 1923 et 27 déc. 1923. *Comptes rendus de la Société de biologie*, t. XC, p. 720.

Puccinelli (I.). — Sull'azione fisio pathologica dei sieri eterologhi, normali, e antisieri. Influenza del formolo sulle priprieta tossiche ed hemolitische der sieri normali. *Pathologica*, 15 mai 1931, p. 140.

Rachet (Jean). — Voir Moutier.

Ramon (F.). — Société médicale des hôpitaux de Paris, 7 juill. 1916.

Ramon (G.). — *La presse médicale*, 13 mars 1926.

Ramon (Louis). — Les accidents sériques. Conférences de clinique médicale pratique, t. III, Vigot frères, édit.

Rathery. — Anaphylaxie et antianaphylaxie. *Les sciences médicales*, 31 janv. 1926.

Richet (Charles). — L'anaphylaxie, 1 vol.

— De la séro-anaphylaxie homogénique. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1910, p. 857.

Richet (Charles) fils et Saint-Girons. — La thérapeutique métatrophique. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 7 juill. 1929.

Robert (Mlle Odette). — Le chlorure de calcium et ses propriétés curatives au cours des accidents sériques. Thèse, Paris, 1930.

Rodet. — *Comptes rendus de la Société de biologie*, 7 avril 1906.

Rosnau (M.-J.). — Voir Anderson.

Rubsamen. — Zeit fut gynako. Accidents consécutifs à l'injection de sérum humain, 1911, p. 778.

Sangiorgi. — *Pathologica*, 1924.

Savino. — Purification des sérums antitoxiques. *Comptes rendus de la Société de biologie*, juill. 1932, p. 827.

Schiff et Matyas. — Recherches sur les plaquettes dans les phénomènes d'hémolyse dans la maladie du sérum. *Mittelung Monatsch f. Kinder Leipzig und Wien*, 1918-1919, p. 247-253.

Schreiber (G.). — Une année de sérothérapie intensive. *Paris médical*, 1919, p. 55.

— De l'abus du sérum administré par voie buccale. Société de pédiatrie, 21 févr. 1933.

Sedaillan. — Voir Loiseleur.

Sicard (F.-A.). — Réactions méningées consécutives aux injections sous-arachnoïdiennes de sérum de cheval et de sérum artificiel. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 19 mars 1910.

Sicard, Paraf et Forestier. — L'anticlasie par topophylaxie. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 27 mai 1921.

Sicard et Paraf. — Anticolloïdoclasie sérique par le carbonate de soude intraveineux. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 28 janv. 1931.

Slatineau et M. Ciuca. — Variations sur la toxicité des sérums. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 22 janv. 1911.

Stella (de). — Congrès flamand des sciences naturelles et médicales, Bruxelles, 20 sept. 1909.

Stor (O.). — Erreurs de technique et accidents dans la pratique des injections sous-cutanées et intraveineuses. *Der chirurgie Berlin*, an. 5, 1er mars 1933.

Ströhl (Alexandre). — *Monastrichf fur Kinder*, t. XLVI, fasc. I, janv. 1930.

Suarez et Schaffer. — Spécificité anaphylactique des sérums thérapeutiques. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 7 janv. 1926.

Sureau (M.) et E. Polacco. — Intolérance anaphylactique après transfusion de sang compatible. Incompatibilité sérosérique. Société d'hématologie, 6 mars 1933.

Tchistowitch. — Etudes sur les propriétés du sang des animaux injectés de sang ou de sérum d'une autre espèce animale. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899.

Thaon (P.). — Congrès de médecine français. Paris, 1912.

Tissot. — Mécanisme de l'inactivation du sérum par la dialyse. *Bulletin de l'Académie des sciences*, Paris, 1914.

Todorsky (Lydie). — Les accidents sériques et leurs traitements, Thèse Montpellier, 1912-1913.

Touraine. — Congrès de médecine. Paris, 1912.

Tourneux (J.). — Accidents du sérum purifié. Société de médecine et de chirurgie de Toulouse, oct. 1928.

Tuft (L.) et G. Ramswell. — Antibody reponse in human being after injections with normal horse serum. *Journal of Experimental Med.*, 1929, p. 403.

Turner. — Serumsickness and anaphylaxis. *Bull. Med. Journal*, Londres, 1915, p. 547.

Tzanck (A.). — Immunité. Intolérance. Biophylaxie. 1 vol., Masson, 1932.

Ustvedt. — *Acta medica scandinavica*, Stockholm, janv. 1921.

Vaccareta et Peroncini. — Information médicale. Prophylaxie des accidents sériques. 1er sept. 1928.

Vagliano Marino. — L'anaphylaxie sérique expérimentale. Thèse du laboratoire du professeur Besredka, Paris, 1924. (Bibliographie importante.)

Veroni (Guido). — *Revista di clinica Pediatria*, 1917, n° 78.

Vincent. — Traitement préventif et curatif des accidents sériques par la médication benzo-salicylée. Communication princeps. Académie de médecine, 19 août 1932.

— *Strasbourg médical*, 25 juill. 1932, n° 21.

Waele (de). — Choc retardé ou anaphylaxié à bref délai et considérations sur les accidents sériques chez l'homme. *Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique*, Bruxelles, 1920, p. 545.

Weill (Richard). — The nature of anaphylaxia and its relations between anaphylaxis and immunity. *Journ. of Med. Res.*, 1912, t. 27, p. 498.

— Sensibilisation. Signification théorique et pratique. *Journ. of Med. Res.*, 1913-14, t. 29, p. 233.

— Etudes sur l'anaphylaxie. *Journ. of Med. Res.*, 1914, t. 30, p. 299.

— Analyses sérologiques d'un cas de maladie du sérum chez l'homme. Société de biologie et de médecine de New-York, 1914, n° 37.

Weill-Hallé et Lemaire. — Quelques considérations sur l'anaphylaxie passive chez le cobaye et le lapin. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1907, p. 749.

— Action empêchante d'un antisérum sur la production des précipitines. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 26 juill. 1907, p. 749.

Weill-Hallé, Chabanier et Sicard. — Emploi du chlorure de calcium intraveineux et du carbonate de chaux. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1926.

Weissenbach. — Les accidents sériques. *L'Hôpital*, 1927.

— Les meilleurs traitements des accidents sériques tardifs. *L'Hôpital*, 1927.

Weissenbach et Gilbert Dreyfus. — Voir Dreyfus.

Weissenbach. — Indications particulières et techniques des différentes méthodes d'hémothérapie parentérale. *Semain des hôpitaux de Paris*, 31 mai 1931.

Widal et Rostaine. — Pathogénie des accidents sériques. Soc. méd. des hôp. de Paris, 26 mai 1905.

Widal, Abrami et Brissaud. — Congrès français de médecine. Paris, 1912.

Widal, Abrami et Pasteur-Valléry-Radot. — Congrès français de médecine. Strasbourg, 1921.

WRIGHT. — *The Lancet*, 1895-1896-1897.

WYARD STANLEY. — Precipitins and œtiology of serum sickness. *Journal of Pathol. and Bact.*, t. XXV, avril 1922, p. 191. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1922, p. 611.

ZERBINO et LEUNDA. — Maladie du sérum et autohémothérapie. *Annales de la Faculté de médecine de Montevideo*, oct. 1924, p. 930-954.

ZUNZ (Edgard). — Etudes sur l'anaphylaxie. *Comptes rendus de la Société de biologie*, févr. 1923.

ZUNZ (E.) et GOWAËRT. — Action du sérum antiplaquettique sur l'anaphylaxie. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1921, p. 664-666.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 1

PLAN GENERAL 3

I. — **Le chlorure de calcium dans le traitement des accidents sériques. Etude critique** 3

II. — **Les agents chimiques ou physiques qui agissent directement sur le sérum avant son introduction dans l'organisme dans le but de modifier ou supprimer le choc sérique et les accidents de la sérothérapie** 23

L'acide chlorhydrique. — Le ferro-cyanure de sodium. — Les ferments organiques. — Les corps chimiques définis. — Les rayons ultra-violets et les rayons X. — Le chauffage des sérums. — L'action du vide.

III. — **Traitement préventif et curatif des accidents sériques par les extraits pancréatiques** 35

Pancréatine et insuline 37

Observations 38

Traitement par l'insuline 40

IV. — **Les sérums thérapeutiques purifiés et les chocs sériques.** 41

Discussions. — Méthode de purification. — Résultats.

V. — **Les méthodes biologiques de prévention et de traitement des accidents postsérothérapiques** 53

La méthode de Besredka et les méthodes similaires..... 56

Rôle des anesthésiques 63

Les doses massives d'emblée favorisent-elles ou, au contraire, empêchent-elles la production des accidents sériques 65

Emploi du sérum non thérapeutique dans le traitement et la prévention de la maladie sérique 67

La dilution des sérums et la prévention de la maladie sérique. 75

Les méthodes qui permettent de tâter la sensibilité des sujets au sérum 78

Les médications cryptotoxiques. Leur usage dans la prévention et le traitement de la maladie du sérum..... 83

Pages

VI. — **L'hyposulfite de sodium et de magnésium dans le traitement des chocs sériques. Les médications qui empêchent la floculation.** 101
La thérapeutique antichoc 110
Le procédé de topophylaxie 116
Traitement par le carbonate de soude, médication antichoc. 117
L'action du chlorure de sodium 119

VII. — **Le traitement préventif des accidents sériques par le sérum de convalescent de maladie sérique** 123
Les modifications du sérum sanguin après introduction par voie parentérale de sérum thérapeutique 125
Action expérimentale du mélange sérum et antisérum..... 140
Ce que nous enseigne l'étude de l'anaphylaxie passive..... 147
Technique 154
Les résultats du mélange sérum et conva-sérum 161
Expérimentation 167

CONCLUSIONS 185

BIBLIOGRAPHIE 191

18.586. — Bordeaux, Imprimerie-Librairie de l'Université, 6, pl. St-Christoly. — 1934.